

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 133**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/52</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/7072</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/66</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/18</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/20</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/22</b>	(2006.01)		
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4045</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/513</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/536</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012 E 20176195 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 3750544**

54 Título: **Inhibidores de JAK para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral causada por un coronavirusidae**

30 Prioridad:

**30.11.2011 US 201161564994 P**  
**14.12.2011 US 201161570813 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.05.2025**

73 Titular/es:

**EMORY UNIVERSITY (100.00%)**  
**1599 Clifton Road 4th Floor**  
**Atlanta, Georgia 30322, US**

72 Inventor/es:

**GAVEGNANO, CHRISTINA y**  
**SCHINAZI, RAYMOND**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 3 018 133 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de JAK para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral causada por un coronavirus

5

Antecedentes de la invención

En 1983, se determinó que la causa etiológica del SIDA era el virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1). En 1985, se informó que el nucleósido sintético 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) inhibía la replicación del virus de inmunodeficiencia humana. Desde entonces, una serie de otros nucleósidos sintéticos, que incluyen 2',3'-dideoxiinosina (DDI), 2',3'-dideoxicitidina (DDC), 2',3'-dideoxi-2',3'-didehidrotimidina (D4T), ((1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol sulfato (ABC), cis-2-hidroxi metil-5-(5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatiolano ((-)-FTC), y (-)-cis-2-hidroxi metil-5-(citocin-1-il)-1,3-oxatiolano (3TC), han demostrado ser efectivos contra el HIV-1. Después de la fosforilación celular al 5'-trifosfato por las cinasas celulares, estos nucleósidos sintéticos se incorporan a una hebra en crecimiento de ADN viral, lo que causa la terminación de la cadena debido a la ausencia del grupo 3'-hidroxilo. Ellos pueden inhibir, además, a la enzima viral transcriptasa inversa.

Las variantes resistentes a los fármacos del HIV-1 pueden surgir después de un tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia a los fármacos se produce más típicamente por mutación de un gen que codifica una enzima que se usa en la replicación viral, y más típicamente en el caso del HIV-1, la transcriptasa inversa, proteasa o polimerasa de ADN. Recientemente, se ha demostrado que la eficacia de un fármaco contra la infección por HIV-1 puede prolongarse, aumentarse o restaurarse mediante la administración del compuesto en combinación o alternancia con un segundo, y quizás un tercer, compuesto antiviral que induce una mutación diferente de la que causa el fármaco principal. Alternativamente, la farmacocinética, la biodistribución u otro parámetro del fármaco puede alterarse mediante tal combinación o terapia de alternancia. En general, la terapia combinada se prefiere típicamente a la terapia de alternancia porque induce múltiples presiones simultáneas sobre el virus. Sin embargo, la resistencia a los fármacos aún puede surgir, y aún no se ha identificado un tratamiento eficaz, de manera que un paciente puede finalmente dejar de recibir tratamiento.

30

El tratamiento para el SIDA mediante el uso de inhibidores de la unión y fusión, así como también otros fármacos antivirales ha sido algo efectivo. Los tratamientos clínicos actuales para las infecciones por HIV-1 incluyen combinaciones de tres fármacos llamadas Terapia Antirretroviral Altamente Activa ("HAART"). La HAART, típicamente, implica varias combinaciones de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos e inhibidores de la proteasa del HIV-1. En pacientes que se adhieren al tratamiento, la HAART es eficaz para reducir la mortalidad y la progresión de la infección por HIV-1 al SIDA. Sin embargo, estas terapias de múltiples fármacos no eliminan el HIV-1 y el tratamiento a largo plazo a menudo resulta en una resistencia a múltiples fármacos. Además, muchos de estos fármacos son altamente tóxicos y/o requieren esquemas de dosificación complicados que reducen la adherencia al tratamiento y limitan la eficacia. Por lo tanto, existe una necesidad continua del desarrollo de fármacos adicionales para la prevención y el tratamiento de la infección por HIV-1 y el SIDA.

El documento CN 101 401 807 describe la solicitud de un inhibidor selectivo de JAK3 para resistir el síndrome respiratorio agudo grave mediado por el virus SARS. La nueva solicitud de un inhibidor selectivo de JAK3 VI se proporciona mediante la descripción de un mecanismo molecular de transducción de señales del núcleo basado en el coronavirus SARS que impulsa el factor inflamatorio a reaccionar, y el descubrimiento e identificación de JAK3 como el punto de diana farmacéutico molecular clave. Se dice que el producto exhibe un efecto antiinflamatorio obvio sin los múltiples aspectos de los efectos secundarios tóxicos de las hormonas; debido a las características de una selectividad fuerte y un punto de direccionamiento molecular definido, se dice que el inhibidor de JAK3 VI no influye en el efecto antiviral normal de un sistema inmunológico mientras que el inhibidor de JAK3 VI desempeña la función de resistencia a la inflamación; y se dice que el inhibidor reduce evidentemente el daño mediado por virus al sistema inmunológico mediante la inhibición de la reacción de factores quimiotácticos. Se dice que el inhibidor selectivo de JAK3 es útil para que los inmunocitos del hospedador generen anticuerpos neutralizantes a tiempo para ejercer el efecto antiviral más directo. El inhibidor selectivo de JAK3 VI tiene una estructura química diferente a la de las fórmulas A y B más abajo.

Sería útil tener una terapia combinada que minimice el fracaso virológico de los pacientes que toman terapia antirretroviral convencional. Sería útil, además, proporcionar una terapia que pueda proporcionar una cura para el HIV/SIDA, mediante la destrucción del virus completamente en todos sus reservorios. La presente invención proporciona tal terapia como un medicamento para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad viral causada por Coronaviridae.

Resumen de la invención

65

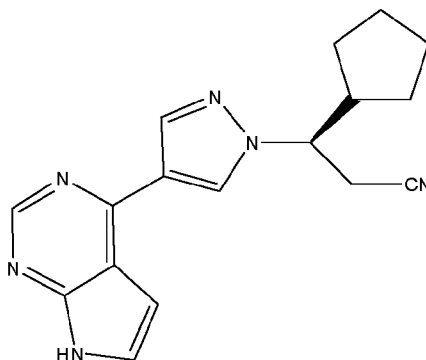
Se proporcionan medicamentos para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad viral causada por Coronaviridae de acuerdo con las reivindicaciones 1-3. Los medicamentos para usar comprenden antivirales inhibidores de JAK de Fórmula A o Fórmula B definidos más abajo.

5 Los inhibidores de JAK representativos incluyen los descritos en la Patente de Estados Unidos núm. 7,598,257, un ejemplo de la cual es Ruxolitinib (Jakafi, Incyte), que tiene la estructura que se muestra más abajo:

10

15

20

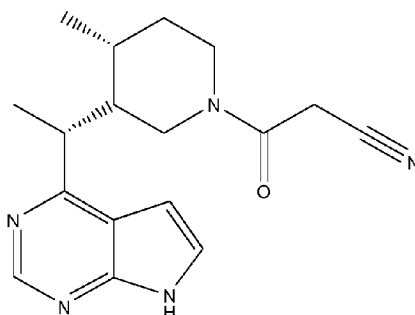


25

Los inhibidores de JAK representativos incluyen, además, los descritos en las patentes de Estados Unidos núms. 41,783; 7,842,699; 7,803,805; 7,687,507; 7,601,727; 7,569,569; 7,192,963; 7,091,208; 6,890,929; 6,696,567; 6,962,993; 6,635,762; 6,627,754; y 6,610,847, un ejemplo de lo cual es Tofacitinib (Pfizer), que tiene la estructura que se muestra más abajo:

30

35



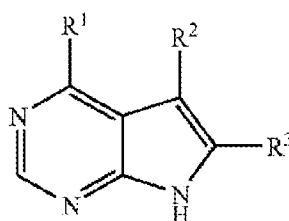
40

y que tiene el nombre químico 3-((3R,4R)-4 metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo.

En una modalidad, los compuestos tienen la fórmula:

45

50

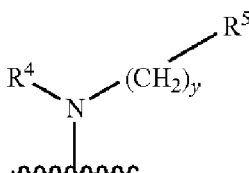


Fórmula A

55

en donde:  
o la sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  
R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula

60



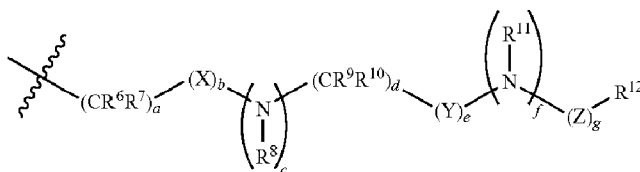
65

en donde y es 0, 1 o 2;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) en donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo se sustituyen opcionalmente por deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, nitro, alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

R<sup>4</sup> es cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) en donde el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) en donde los grupos heterocicloalquilo deben ser sustituidos por uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en donde m es 0, 1 o 2 y R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o un grupo de la fórmula



en donde a es 0, 1, 2, 3 o 4;

b, c, e, f y g son cada uno independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

X es S(O)<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2; oxígeno, carbonilo o -C(=N-ciano)-;

Y es S(O)<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2;

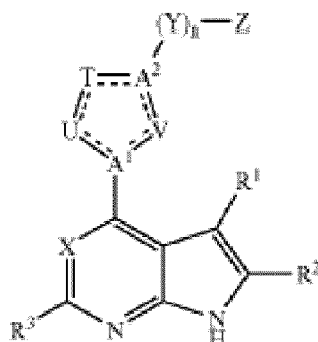
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido opcionalmente por deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>C(O)NH, R<sup>15</sup>OC(O)NH, R<sup>15</sup>NHC(O)NH, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>Nalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en donde m es 0, 1 o 2 y R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi, alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) en donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, carboxi, amino alquiltiol(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, arilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltiol(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariltio(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>),

heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) en donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo se sustituyen opcionalmente por uno a tres halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO- -NH-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), benciloxicarbonil alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxycarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), amino-CO-NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-, arilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-NH-, heteroarilamino(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO-NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilamino(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>) o heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>).

Los inhibidores de JAK incluyen, además, compuestos de Fórmula B:



que incluyen formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de C y N;  
 T, U y V se seleccionan independientemente de O, S, N, CR<sup>5</sup>, y NR<sup>6</sup>;  
 en donde el anillo de 5 miembros formado por A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T y V es aromático;  
 X es N o CR<sup>4</sup>;

Y es alquilenilo C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(cicloalquilenilo C<sub>3-10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(arileno)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(heterocicloalquilenilo C<sub>1-10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(heteroarileno)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>OC(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>OC(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>d</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, o (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, en donde dicho alquilenilo C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, cicloalquilenilo, arileno, heterocicloalquilenilo o heteroarileno, se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>;

Z es H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, =C-R<sup>1</sup>, =N-R<sup>1</sup>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>1</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>1</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, o alquinilo C<sub>2-8</sub>, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, N<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>1</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>1</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

en donde cuando Z es H, n es 1;

o la porción -(Y)<sub>n</sub>-Z se toma junto con i) A<sup>2</sup> al que se une la porción, ii) R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> de cualquiera de T o V, y iii) el átomo C o N al que el R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> de cualquiera de T o V se une para formar un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros fusionado al anillo de 5 miembros formado por A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T y V, en donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -(W)<sub>m</sub>-Q;

W es alquilenilo C<sub>1-8</sub>, alquenilenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilenilo C<sub>2-8</sub>, O, S, C(O), C(O)NR<sup>c</sup>, C(O)O, OC(O), OC(O)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>d</sup>, S(O), S(O)NR<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>;

Q es H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)N R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, N R<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)N R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>N R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; Cy<sup>1</sup> y Cy<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)N R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; R<sup>5</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo; R<sup>8</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo; R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de H y -E<sup>1</sup>-E<sup>2</sup>-E<sup>3</sup>-E<sup>4</sup>; D<sup>1</sup> y E<sup>1</sup> están ausentes independientemente o se seleccionan independientemente de alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalqueno, heteroarileno y heterocicloalqueno, en donde cada uno de los alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalqueno, heteroarileno y heterocicloalqueno se sustituyen opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcohalquilo C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>; D<sup>2</sup> y E<sup>2</sup> están ausentes independientemente o se seleccionan independientemente de alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-O-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-S-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>c</sup>-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-CO-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-COO-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-CONR<sup>c</sup>-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-SO-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-SO<sub>2</sub>-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-SONR<sup>c</sup>-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, y (alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>c</sup>CONR<sup>f</sup>-(alqueno C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, en donde cada uno de los alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, y alquino C<sub>2-6</sub>, se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcohalquilo C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>; D<sup>3</sup> y E<sup>3</sup> están ausentes independientemente o se seleccionan independientemente de alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalqueno, heteroarileno y heterocicloalqueno, en donde cada uno de los alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalqueno, heteroarileno y heterocicloalqueno se sustituyen opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcohalquilo C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>; E<sup>4</sup> y E<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, o alquino C<sub>2-8</sub>, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; R<sup>a</sup> es H, Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, o alquino C<sub>2-6</sub> se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>b</sup> es H, Cy<sup>1</sup>, --(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, o alquino C<sub>2-6</sub> se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

5 R<sup>a</sup> y R<sup>a'</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

10 R<sup>b</sup> y R<sup>b'</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

15 R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente de H, Cy<sup>1</sup>, --(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, o alquino C<sub>2-6</sub>, se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>1</sup>, --(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y halosulfanilo;

20 o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>1</sup>, --(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y halosulfanilo;

25 R<sup>c'</sup> y R<sup>d'</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

30 o R<sup>c'</sup> y R<sup>d'</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

35 R<sup>c''</sup> y R<sup>d''</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

40 o R<sup>c''</sup> y R<sup>d''</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

45 R<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub>;

50 R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;

55 R<sup>i</sup> es H, CN o NO<sub>2</sub>;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

r es 0 o 1; y

s es 0 o 1.

Los inhibidores de JAK adicionales incluyen LY3009104/INCB28050 (Eli Lilly, Incyte). Se cree que LY3009104 es (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il-3-ciclopentil-propanonitrilo.

La presente invención se refiere, además, al uso de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmulas A y B, en los medicamentos para los usos descritos en la presente descripción. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos base de esta invención mencionados anteriormente son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como el hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato,

citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, sales de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

5 La invención se refiere, además, al uso de sales de adición de bases de Fórmulas A y B en los medicamentos para los usos descritos en la presente descripción. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de esos compuestos de Fórmulas A y B, que son de naturaleza ácida, son aquellas que forman sales de base no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de base no tóxicas incluyen las derivadas de tales cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amina de amonio o solubles en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), y el alcanolammonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

10 Los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans). Aquellos compuestos que tienen centros asimétricos existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos, y mezclas de estos, y a todas las composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad viral, en donde la enfermedad viral es causada por un Coronaviridae.

15 Con respecto a esto, la invención incluye las configuraciones E y Z. Los compuestos de Fórmulas A y B pueden existir, además, como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos tales tautómeros y mezclas de estos.

20 Los compuestos de Fórmulas A y B que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos que se unen covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o carboxílico libres de compuestos de Fórmulas A y B. Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural comúnmente designados por símbolos de tres letras e incluyen, además, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvlin, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos incluyen, además, compuestos en donde los carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo que se unen covalentemente a los sustituyentes anteriores de Fórmulas A y B a través del carbono carbonilo de la cadena lateral del profármaco.

25 Los inhibidores de JAK pueden usarse en combinación con agentes antirretrovirales adicionales, que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa, tales como inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa viral, inhibidores de proteasas, inhibidores de fusión, inhibidores de entrada, inhibidores de unión e inhibidores de integrasa tales como raltegravir (Isentress) o MK-0518, GS-9137 (Elvitegravir, Gilead Sciences), GS-8374 (Gilead Sciences) o GSK-364735.

30 En un aspecto, las combinaciones incluyen, además de un inhibidor de JAK como se describió en la presente descripción, al menos un agente antiviral nucleosídico de adenina, al menos un agente antiviral nucleosídico de citosina, al menos un agente antiviral nucleosídico de guanina y al menos un agente antiviral nucleosídico de timidina. En un aspecto, las combinaciones terapéuticas incluyen, e incluyen además al menos un agente adicional seleccionado de inhibidores de transcriptasa inversa, especialmente inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa viral, inhibidores de proteasas, inhibidores de fusión, inhibidores de entrada, inhibidores de unión e inhibidores de integrasa tales como raltegravir (Isentress) o MK-0518, GS-9137 (elvitegravir, Gilead Sciences), GS-8374 (Gilead Sciences) o GSK-364735.

35 Determinados inhibidores de JAK también son inhibidores de CYP3A4, lo que significa que aumentarán significativamente la  $C_{m\acute{a}x}$  del nivel plasmático de cualquier fármaco anti-HIV que se une a CYP3A4, que incluye los inhibidores de la proteasa del HIV-1.

40 Se cree que esta terapia (que no es parte de la invención reivindicada) con los medicamentos para su uso descritos en la presente descripción, particularmente cuando se administran en una etapa temprana en el desarrollo de la infección por HIV-1, tiene la posibilidad de eliminar la infección por HIV-1 en un paciente. Si bien no se desea limitarse a una teoría particular, se cree que los inhibidores de JAK funcionan de una manera que es poco probable que provoque resistencia (es decir, no implica la inhibición de enzimas, o la introducción de bases modificadas de una manera que provocaría mutaciones enzimáticas).

45 Además, cuando los inhibidores de JAK se combinan con diferentes nucleósidos que contienen todas las bases posibles (ACTG), opcionalmente en presencia de agentes adicionales, la combinación minimiza la capacidad del virus de adaptar su transcriptasa inversa y desarrollar resistencia a cualquier clase de nucleósidos antivirales nucleosídicos (es decir, adenina, citosina, timidina o guanina), porque sería susceptible a al menos

uno de los otros agentes antivirales nucleosídicos que están presentes, y/o el agente terapéutico no NRTI adicional. Además, dirigirse a la misma diana, tal como el sitio activo de la polimerasa del HIV-1 con diferentes bases, permite una terminación completa y exhaustiva de todas las posibles cadenas de ADN virales en crecimiento. El uso de un NNRTI además de los cuatro nucleósidos diferentes (análogos de ACTG) puede ser aún más eficaz, ya que los NNRTI se unen a la polimerasa del HIV y causan que la enzima cambie de conformación, lo que impide la elongación de la cadena mediante nucleósidos naturales que interactúan en el sitio activo de la enzima.

En cualquiera de estos aspectos, pueden usarse agentes terapéuticos adicionales en combinación con estos agentes, que incluyen particularmente agentes con un modo de ataque diferente. Tales agentes incluyen: antivirales, tales como citocinas, por ejemplo, rIFN alfa, rIFN beta, rIFN gamma; anfotericina B como una molécula de unión a lípidos con actividad anti-HIV; un agente mutagénico viral específico (por ejemplo, ribavirina), un inhibidor de VIF de HIV-1 y un inhibidor del procesamiento de glicoproteínas. Las terapias anti-TNF alfa representativas incluyen infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia) y golimumab (Simponi), solo o con una proteína de fusión de receptor circulante tal como etanercept (Enbrel).

Cuando se administran en combinación, los agentes pueden administrarse en una forma de dosificación única o múltiple. En algunas modalidades, algunos de los agentes antivirales se administran por vía oral, mientras que otros agentes antivirales se administran por inyección, lo que puede ocurrir aproximadamente al mismo tiempo, o en momentos diferentes.

Los compuestos pueden usarse de diferentes maneras para tratar o prevenir el HIV y, en un aspecto, para curar una infección por HIV. Tal tratamiento no se incluye dentro de la invención reivindicada. Se abarcan combinaciones de los dos tipos de agentes antivirales, o derivados farmacéuticamente aceptables de estos, que son sinérgicos, es decir, mejores que cualquiera de los agentes o terapias solos.

En otra modalidad, los inhibidores de JAK pueden administrarse a un paciente antes, durante o después de la administración de una vacuna o un agente inmunomodulador. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada.

Además, pueden usarse combinaciones de estos enfoques.

Las combinaciones antivirales descritas en la presente descripción proporcionan medios de tratamiento que no solo pueden reducir la dosis efectiva de los fármacos individuales requeridos para la actividad antiviral, de esta manera se reduce la toxicidad, sino que, además, pueden mejorar su efecto antiviral absoluto, como resultado de atacar el virus a través de múltiples mecanismos. Es decir, varias combinaciones descritas en la presente descripción son útiles porque sus acciones sinérgicas permiten el uso de menos fármaco y/o aumentan la eficacia de los fármacos cuando se usan juntos en la misma cantidad que cuando se usan solos.

El uso de inhibidores de JAK en el medicamento para usar, solo o en combinación, proporciona un medio para eludir el desarrollo de la resistencia viral, de esta manera se proporciona al clínico un tratamiento más eficaz.

#### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 (no de la invención reivindicada) es un gráfico que muestra la potencia y toxicidad de los inhibidores de JAK Tofacitinib o Jakafi versus los controles aprobados por la FDA AZT y 3TC en macrófagos en reposo infectados agudamente (MØ), así como también en células mononucleares de sangre periférica (PBM). Los datos de la concentración antiviral efectiva media (EC<sub>50</sub>) (potencia) se muestra en términos de la concentración en µM de los compuestos. Los valores de IC<sub>50</sub> (toxicidad) (µM) también se muestran en células PBM, MØ, células CEM y células Vero.

La Figura 2 (no de la invención reivindicada) es un gráfico que muestra el efecto de varias concentraciones de Tofacitinib y Jakafi sobre la proliferación celular [número total de células (10<sup>6</sup> células) versus µM de fármaco] en células PBM activadas incubadas durante 5 días con los compuestos. La cicloheximida se muestra como un control positivo, y además se muestra un control de "células más medio" para cada compuesto.

La Figura 3 (no de la invención reivindicada) es un gráfico que muestra el efecto de varias concentraciones de Tofacitinib y Jakafi sobre la viabilidad celular (% de viabilidad versus µM del fármaco) en células PBM activadas incubadas durante 5 días con los compuestos. La cicloheximida se muestra como un control positivo, y también se muestra un control de "células más medio" para cada compuesto.

Las Figuras 4a-f (no de la invención reivindicada) muestran los resultados del análisis por citometría de flujo de linfocitos humanos primarios estimulados con PHA+IL-2 expuestos a diversas concentraciones de Jakafi o Tofacitinib durante 5 días previos a la evaluación de la viabilidad mediante el uso de yoduro de propidio (citometría de flujo). Los histogramas y los diagramas de dispersión son datos representativos de al menos 3 experimentos independientes realizados con células agrupadas de 8 donantes.

La Figura 4a (no de la invención reivindicada) es un diagrama de dispersión que muestra una estrategia de selección de dispersión lateral (SSC), donde el eje X en el primer gráfico es la altura del pulso de dispersión

lateral (SSC-h) y el eje Y es el ancho del pulso de dispersión lateral (SSC-w), y en el segundo gráfico, la luz dispersada frontal (FSC) se muestra con el eje X que es la altura del pulso de dispersión frontal (FSC-H) y el eje Y que es el ancho del pulso de dispersión frontal (FSC-W) y la estrategia de selección en base a la dispersión frontal (FSC) y la dispersión lateral (SSC) se estableció y usó uniformemente en todas las muestras (A).

La Figura 4B (no de la invención reivindicada) es un histograma que muestra los resultados de los estudios de citometría de flujo mediante el uso de la tinción de yoduro de propidio, que se lee por el canal de ficoeritrina (PE-A), que analiza los recuentos celulares de células viables. El yoduro de propidio es una molécula grande, que se intercala exclusivamente en el ADN de células muertas/que están muriendo y es detectable por fluorescencia PE (citometría de flujo). Las células vivas no captan yoduro de propidio, por lo tanto no son fluorescentes ni detectables por el canal PE. Las células incubadas en ausencia del fármaco tenían 92,8 % de viabilidad (por lo tanto, el 92,8 % de estas células no absorbieron la tinción de yoduro de propidio) y las células expuestas a calor de 95 °C durante 1 minuto (control positivo para células muertas) tenían 2,8 % de viabilidad (por lo tanto, solo el 2,8 % de las células fueron negativas para la tinción de yoduro de propidio, mientras que el 97,2 % estaban muertas y, por lo tanto, positivas para la tinción de yoduro de propidio) (B). Los datos se muestran en términos de por ciento total de células en cada muestra, donde la selección se estableció en base a células viables cultivadas en ausencia de fármaco.

La Figura 4c (no de la invención reivindicada) muestra histogramas que comparan la viabilidad celular para células expuestas a Jakafi y sin fármaco (es decir, controles) para concentraciones de 0,1  $\mu\text{M}$  de Jakafi, 1,0  $\mu\text{M}$  de Jakafi, 10  $\mu\text{M}$  de Jakafi y 50  $\mu\text{M}$  de Jakafi.

La Figura 4d (no de la invención reivindicada) muestra histogramas que comparan la viabilidad celular para células expuestas a Tofacitinib y sin fármaco (es decir, controles) para concentraciones de Tofacitinib 0,1  $\mu\text{M}$ , Tofacitinib 1,0  $\mu\text{M}$ , Tofacitinib 10  $\mu\text{M}$  y Tofacitinib 50  $\mu\text{M}$ .

Las Figuras 4e y 4f (no de la invención reivindicada) son gráficos que muestran la media y las desviaciones estándar de los experimentos que se muestran en las Figuras 4c (Jakafi) y 4d (Tofacitinib), respectivamente.

Las Figuras 5a y 5b (no de la invención reivindicada) son gráficos que muestran el por ciento de inhibición de la replicación del HIV-1 versus el control sin tratar para la coadministración de jakafi y Tofacitinib en linfocitos humanos primarios (Figura 5a) y macrófagos (Figura 5b). Los datos se muestran en términos del por ciento (%) de inhibición en el eje Y versus la concentración del fármaco ( $\mu\text{M}$ ) en el eje X.

Las Figuras 6a y 6b (no de la invención reivindicada) son gráficos que muestran el aumento de 50 veces ( $\text{FI}_{50}$ ) y el aumento de 90 veces ( $\text{FI}_{90}$ ) para Jakafi y Tofacitinib contra varios HIV-1 resistentes a NRTI en linfocitos humanos primarios. Además, se muestran los resultados con NRTI AZT, (-) FTC, 3TC, D4T, ddI, EFV y TDF.

Las Figuras 7a-7d (no de la invención reivindicada) son gráficos que muestran el efecto de varios inhibidores de Jak (cicloheximida (línea negra), tofacitinib (línea gris) y Jakafi (línea discontinua) sobre la proliferación y viabilidad de linfocitos humanos primarios estimulados con PHA. (Figuras 7a y 7c) o PHA+IL-2 (Figuras 7b y 7d). Las Figuras 7a y 7b se muestran en términos de % de células viables versus la concentración de inhibidor de JAK ( $\mu\text{M}$ ). Las Figuras 7c y 7d se muestran en términos de recuento celular ( $10^6$  células) versus la concentración del inhibidor de JAK ( $\mu\text{M}$ ).

Las Figuras 8a y 8b (no de la invención reivindicada) son gráficos que muestran que Tofacitinib y Jakafi inhiben la reactivación del HIV-1 latente. La Figura 8a muestra los resultados en un modelo de latencia de linfocitos T basado en la memoria central primaria (Bosque y Planelles (2009) Induction of HIV-1 latency and reactivation in primary memory CD4+ T cells. Blood 113: 58-65) en términos del % de inhibición de la reactivación del HIV-1 latente versus la concentración de inhibidor de JAK ( $\mu\text{M}$ ). La Figura 8b muestra los resultados en un sistema de linfocitos T de latencia J-Lat (Jordan y otros, (2003) HIV reproducibly establishes a latent infection after num. acute infection of T cells in vitro. The EMBO Journal, Vol. 22 Núm. 8 pp. 1868±1877), en términos del % de inhibición de la reactivación del HIV-1 latente versus la concentración de inhibidor de JAK ( $\mu\text{M}$ ). Los diamantes representan los resultados de Tofacitinib y los cuadrados representan los resultados de Jakafi.

Las Figuras 9a y 9b (no de la invención reivindicada) son gráficos que muestran que Tofacitinib y Jakafi inhiben la reactivación del HIV-1 latente en macrófagos humanos primarios. Tofacitinib (Figura 9a) y Jakafi (Figura 9b) inhiben la reactivación del HIV-1 latente en macrófagos humanos primarios cuando el fármaco se aplica a las células durante la reactivación pero se retira después. Tofacitinib inhibe ~ 40 % de la reactivación mientras que Jakafi inhibe ~ 35 % de la reactivación dentro de las 72 horas posteriores a la reactivación.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a medicamentos para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad viral causada por Coronaviridae. En una modalidad, el medicamento para usar comprende determinados pirrolo[2,3-b]piridinas sustituidas con heteroarilo y pirrolo[2,3-b]pirimidinas sustituidas con heteroarilo que modulan la actividad de las cinasas Janus (inhibidores de JAK).

Las diversas modalidades de la invención se describen con mayor detalle más abajo, y se entenderán mejor con referencia a las siguientes definiciones no limitantes.

## Definiciones:

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el que se entiende comúnmente por un experto en la técnica. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en la presente descripción, prevalecen las de esta sección a menos que se indique de cualquier otra manera.

Como se usa en la presente descripción, cualquier grupo(s) "R" tal como, sin limitación, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>1d</sup> representan sustituyentes que pueden unirse al átomo indicado. Una lista no limitante de grupos R incluyen hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclicil)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, mercapto, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamida, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, que incluyen grupos amino mono y di-sustituídos, y los derivados protegidos de estos. Un grupo R puede ser sustituido o no sustituido. Si dos grupos "R" se unen covalentemente al mismo átomo o a dos átomos adyacentes, entonces ellos pueden "tomarse juntos" como se define en la presente descripción para formar un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heteroarilicililo. Por ejemplo, sin limitación, si R' y R" de un grupo NR'R" se indican como "tomados juntos", significa que se unen covalentemente entre sí en sus átomos terminales para formar un anillo que incluye el nitrógeno:

Siempre que un grupo se describa como "sustituido opcionalmente", ese grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Igualmente, cuando un grupo se describe como "no sustituido o sustituido", si está sustituido, el sustituyente puede seleccionarse de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se entiende que el grupo "sustituido opcionalmente" o "sustituido" indicado puede sustituirse con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclicil)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, que incluyen grupos amino mono y di sustituidos, y los derivados protegidos de estos. Cada uno de estos sustituyentes puede sustituirse adicionalmente.

Como se usa en la presente descripción, "C<sub>a</sub> a C<sub>b</sub>" en el que "a" y "b" son números enteros que se refieren al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heteroalíclicilo. Es decir, el alquilo, alquenilo, alquinilo, anillo del cicloalquilo, anillo del cicloalquenilo, anillo del cicloalquinilo, anillo del arilo, anillo del heteroarilo o anillo del heteroalíclicilo puede contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Si no se designan "a" y "b" con respecto a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heteroalíclicilo, debe asumirse el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo" puede ser cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas que comprenden un grupo hidrocarburo completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (cada vez que aparezca en la presente descripción, un intervalo numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa un intervalo numérico). El grupo alquilo puede ser, además, un alquilo de tamaño mediano que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser, además, un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede designarse como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>". A manera de ejemplo solamente, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. A manera de ejemplo solamente, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" indica que hay de uno a seis átomos de carbono en la cadena de alquilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo. El grupo alquilo puede ser sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena de hidrocarburos lineal o ramificada uno o más enlaces dobles. Un grupo alquenilo puede ser sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena de hidrocarburos lineal o ramificada uno o más enlaces triples. Un grupo alquinilo puede ser sustituido o no sustituido.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "alcoxi" incluye grupos O-alquilo en donde "alquilo" se define anteriormente. Como se usa en la presente descripción, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo mono o multicíclico completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí de una manera fusionada. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el(los) anillo(s) o de 3 a 8 átomos en el(los) anillo(s). Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

15 Como se usa en la presente descripción, "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburos mono o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizados en todos los anillos (de cualquier otra manera, el grupo sería "arilo", como se define en la presente descripción). Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos pueden conectarse entre sí de una manera fusionada. Un grupo cicloalquenilo puede ser sustituido o no sustituido.

20 Como se usa en la presente descripción, "cicloalquinilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburos mono o multicíclico que contiene uno o más enlaces triples en al menos un anillo. Si hay más de un enlace triple, los enlaces triples no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizados a través de todos los anillos. Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí de una manera fusionada. Un grupo cicloalquinilo puede ser sustituido o no sustituido.

25 Como se usa en la presente descripción, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático carbocíclico (todo carbono) monocíclico o multicíclico (que incluye sistemas de anillos fusionados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi completamente deslocalizados en todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo es un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, o un grupo arilo C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido.

30 Como se usa en la presente descripción, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico (un sistema de anillo con un sistema de electrones pi completamente deslocalizados) que contiene(n) uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto del carbono, que incluye nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el(los) anillo(s) de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el(los) anillo(s), de 5 a 10 átomos en el(los) anillo(s) o de 5 a 6 átomos en el(los) anillo(s). Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos fusionados donde dos anillos, tales como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen furano, furazán, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, benzimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinnolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido.

35 Como se usa en la presente descripción, "heteroalíclico" o "heteroalíclicilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros en donde los átomos de carbono junto con desde 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillo. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera que, sin embargo, un sistema de electrones pi completamente deslocalizados no ocurra en todos los anillos. Los heteroátomos se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener, además, una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, para que la definición incluya sistemas oxo- y sistemas tio- tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos. Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí de una manera fusionada. Adicionalmente, cualquier nitrógeno en un heteroalíclico puede ser cuaternizado. Los grupos heteroalíclicilos o heteroalíclicos pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de tales grupos "heteroalíclicos" o "heteroalíclicilos" incluyen 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiole, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, A-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfina, tiamorfina sulfona, y sus análogos de benzo fusionados (por ejemplo, bencimidazolidinona, tetrahidroquinolina, 3,4- metilendioxifenilo).

## ES 3 018 133 T3

Un "aralquilo" es un grupo arilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y arilo de un aralquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen bencilo, bencilo sustituido, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

- 5 Un "heteroalquilo" es un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y heteroarilo del heteroalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo e imidazolilalquilo, y sus análogos sustituidos así como también benzo-fusionados.
- 10 Un "(heteroalícicli)alquilo" es un grupo heterocíclico o heteroalíciclílico conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y heterocíclico o un heterocíclico de un (heteroalícicli)alquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (piperidin-4-il)etilo, (piperidin-4-il)propilo, (tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metilo y (1,3-tiazinan-4-il)metilo.
- 15 Los "grupos alquileo inferiores" son grupos de unión de cadena lineal, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares a través de sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-). Un grupo de alquileo inferior puede ser sustituido o no sustituido.
- 20 Como se usa en la presente descripción, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR en donde R es un alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalícicli, aralquilo o (heteroalícicli)alquilo como se define como anteriormente. Los ejemplos de incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi. Un alcoxi puede ser sustituido o no sustituido.
- 25 Como se usa en la presente descripción, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o arilo conectado, como sustituyentes, a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, bencilo y acilo. Un acilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 30 Como se usa en la presente descripción, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 35 Como se usa en la presente descripción, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno (por ejemplo, monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Tales grupos incluyen clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluorometilo, 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 40 Como se usa en la presente descripción, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno (por ejemplo, mono-haloalcoxi, di-haloalcoxi y tri-haloalcoxi). Tales grupos incluyen clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 1-cloro-2-fluorometoxi, 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede ser sustituido o no sustituido.
- 45 Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo "-SR" en el que R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalícicli, aralquilo o (heteroalícicli)alquilo. Un sulfenilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 50 Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(=O)-R" en el que R es el mismo como se define con respecto a sulfenilo. Un sulfinilo puede ser sustituido o no sustituido.
- Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo "SO<sub>2</sub>R" en el que R es el mismo como se define con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 55 Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en el que R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalícicli, aralquilo o (heteroalícicli)alquilo, como se define en la presente descripción. Un O-carboxi puede ser sustituido o no sustituido.
- 60 Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo "-C(=O)OR" en el que R es el mismo como se define con respecto a O-carboxi. Un éster y C-carboxi pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo "-C(=S)R" en el que R es el mismo como se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 65 Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo "X<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>-" en donde X es un halógeno.

## ES 3 018 133 T3

- Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo " $X_3CS(O)_2RN-$ " en donde X es un halógeno y R se define con respecto a O-carboxi.
- 5 El término "amino" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo  $-NH_2$ .
- Como se usa en la presente descripción, el término "hidroxilo" se refiere a un grupo  $-OH$ .
- Un grupo "ciano" se refiere a un grupo  $-CN$ .
- 10 El término "azido" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo  $-N_3$ .
- Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo  $-NCO$ .
- Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo  $-CNS$ .
- 15 Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo  $-NCS$ .
- Un grupo "mercapto" se refiere a un grupo  $-SH$ .
- 20 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo  $C=O$ .
- Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-SO_1NR_AR_B$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  son los mismos que R definidos con respecto a O-carboxi. Un S-sulfonamido puede ser sustituido o no sustituido.
- 25 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo " $R_BSO_2N(R_A)-$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  son los mismos que R definidos con respecto a O-carboxi. Un N-sulfonamido puede ser sustituido o no sustituido.
- Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=O)NR_AR_B$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  son los mismos que R definidos con respecto a O-carboxi. Un O-carbamilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 30 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $R_BOC(=O)NR_A-$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  son los mismos que R definidos con respecto a O-carboxi. Un N-carbamilo puede ser sustituido o no sustituido.
- Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=S)NR_AR_B$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  son los mismos que R definidos con respecto a O-carboxi. Un O-tiocarbamilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 35 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $R_BOC(=S)NR_A-$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  son los mismos que R definidos con respecto a O-carboxi. Un N-tiocarbamilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 40 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $-C(=O)NR_AR_B$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  son los mismos que R definidos con respecto a O-carboxi. Un C-amido puede ser sustituido o no sustituido.
- Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $R_BC(=O)NR_A-$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  son los mismos que R definidos con respecto a O-carboxi. Un N-amido puede ser sustituido o no sustituido.
- 45 Como se usa en la presente descripción, "organilcarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula  $-C(=O)R'$  en donde  $R'$  puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo. Un organilcarbonilo puede ser sustituido o no sustituido.
- 50 El término "alcoxicarbonilo" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo de la fórmula  $-C(=O)OR'$ , en donde  $R'$  es el mismo como se define con respecto a organilcarbonilo. Un alcoxicarbonilo puede ser sustituido o no sustituido.
- Como se usa en la presente descripción, "organilaminocarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula  $C(=O)NR'R$  en donde  $R'$  y  $R$  se seleccionan independientemente de los mismos sustituyentes como se definen con respecto a organilcarbonilo. Un organilaminocarbonilo puede ser sustituido o no sustituido.
- Como se usa en la presente descripción, el término "levulinoilo" se refiere a un grupo  $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)CH_3$ .
- 60 El término "átomo de halógeno", como se usa en la presente descripción, significa uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, es decir, flúor, cloro, bromo o yodo, los preferidos son el flúor y el cloro.
- 65 Cuando no se especifica el número de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes

halógenos. Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" puede incluir uno o más del mismo o diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres átomos.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "nucleósido" se refiere a un compuesto que se compone por cualquier porción de pentosa o pentosa modificada unido a una porción específica de una base heterocíclica, tautómero o derivado de este, tal como la posición 9 de una purina, posición 1 de una pirimidina o una posición equivalente de un derivado de base heterocíclica. Los ejemplos incluyen un ribonucleósido que comprende una porción de ribosa y un desoxirribonucleósido que comprende una porción de desoxirribosa, y en algunos casos, el nucleósido es un análogo de fármaco nucleosídico. Como se usa en la presente descripción, el término "análogo de fármaco nucleosídico" se refiere a un compuesto que se compone de un nucleósido que tiene actividad terapéutica, tal como actividad antiviral, antineoplásica, antiparasitarias y/o antibacteriana.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "nucleótido" se refiere a un nucleósido que tiene un éster de fosfato sustituido en la posición 5' o una posición equivalente de un derivado de nucleósido.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "base heterocíclica" se refiere a una purina, una pirimidina y derivados de estas. El término "purina" se refiere a una purina sustituida, sus tautómeros y análogos de esta. De manera similar, el término "pirimidina" se refiere a una pirimidina sustituida, sus tautómeros y análogos de esta. Los ejemplos de purinas incluyen purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, teobromina, cafeína, ácido úrico e isoguanina. Los ejemplos de pirimidinas incluyen citosina, timina, uracilo y derivados de estos. Un ejemplo de un análogo de una purina es 1,2,4-triazol-3-carboxamida.

20 Otros ejemplos no limitantes de bases heterocíclicas incluyen diaminopurina, 8-oxo-N<sup>6</sup>-metiladenina, 7-deazaxantina, 7-deazaguanina, N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-etanositosina, N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-etano-2,6-diaminopurina, 5-metilcitosina, 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, pseudoisocitosina, isocitosina, isoguanina y otras bases heterocíclicas descritas en las Patentes de Estados Unidos núms. 5,432,272 y 7,125,855.

25 El término "aminoácido O-enlazado" se refiere a un aminoácido que se une a la porción indicada a través de su grupo funcional carboxilo de la cadena principal. Cuando el aminoácido está unido, el hidrógeno que es parte de la porción -OH del grupo de función carboxilo no está presente y el aminoácido se une a través del oxígeno restante. Un aminoácido O-enlazado puede protegerse en cualquier grupo de nitrógeno que esté presente en el aminoácido. Por ejemplo, un aminoácido O-enlazado puede contener un grupo amida o carbamato. Los grupos protectores de aminoácidos adecuados incluyen carbobenciloxi (Cbz), p-metoxibencil carbonilo (Moz o MeOZ), terc-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM) y tosilo (Ts). El término "aminoácido -N-enlazado" se refiere a un aminoácido que se une a la porción indicada a través de su grupo amino o amino mono-sustituido de la cadena principal. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido N-enlazado, uno de los hidrógenos que es parte de la cadena principal de amino o grupo amino mono-sustituido no está presente y el aminoácido se une a través del nitrógeno. Un aminoácido N-enlazado puede protegerse en cualquier grupo hidroxilo o carboxilo que esté presente en el aminoácido. Por ejemplo, un aminoácido -N-enlazado puede contener un grupo éster o un éter. Los grupos protectores de aminoácidos adecuados incluyen ésteres de metilo, ésteres de etilo, ésteres de propilo, ésteres de bencilo, ésteres de terc-butilo, ésteres de sililo, ortoésteres y oxazolona. Como se usa en la presente descripción, el término "aminoácido" se refiere a cualquier aminoácido (tanto aminoácidos estándar como no estándar), que incluyen, pero no se limita a aminoácidos α, aminoácidos β, aminoácidos γ y aminoácidos δ. Los ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina.

30 Los términos "derivado" y "variante" se refieren a un compuesto que es un análogo del otro compuesto.

35 Los términos "grupo protector" y "grupos protectores" como se usan en la presente descripción se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se añade a una molécula para evitar que los grupos existentes en la molécula sufran reacciones químicas no deseadas. Los ejemplos de porciones de grupos protectores se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons (1999), y en J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press (1973). La porción del grupo protector puede elegirse de tal manera que sea estable en determinadas condiciones de reacción y se elimine fácilmente en una etapa conveniente mediante el uso de una metodología conocida en la técnica. Una lista no limitante de grupos protectores incluye bencilo, bencilo sustituido; alquilcarbonilos (por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC)); arilalquilcarbonilos (por ejemplo, benciloxicarbonilo, benzoilo), éter metílico sustituido (por ejemplo, éter metoximetílico); éter etílico sustituido, un éter bencilico sustituido; éter tetrahidropiraniolo; éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, trisopropilsililo, t-butildimetilsililo, o t-butildifenilsililo), ésteres (por ejemplo, éster de benzoato), carbonatos (por ejemplo, metoximetilcarbonato), sulfonatos (por ejemplo, tosilato, mesilato), cetal acíclico (por ejemplo, acetal de dimetilo); cetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano o 1,3-dioxolanos); acetal acíclico; acetal cíclico, hemiacetal acíclico, hemiacetal cíclico y ditiocetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-ditiano o 1,3-ditiolano).

"Grupo saliente" como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier átomo o porción que es capaz de ser desplazado por otro átomo o porción en una reacción química. Más específicamente, en algunas modalidades, "grupo saliente" se refiere al átomo o porción que se desplaza en una reacción de sustitución nucleofílica. En algunas modalidades, los "grupos salientes" son cualquier átomo o porciones que son bases conjugadas de ácidos fuertes. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen tosilatos y halógenos. Las características y ejemplos no limitantes de grupos salientes pueden encontrarse, por ejemplo, en Organic Chemistry, 2d ed, Francis Carey (1992), páginas 328-331, Introduction to Organic Chemistry, 2d ed., Andrew Streitwieser y Clayton Heathcock (1981), páginas 169-171; y Organic Chemistry, 5ta ed., John McMurry (2000), páginas 398 y 408.

Como se usa en la presente descripción, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, están, a menos que se indique de cualquier otra manera, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas, o la Comisión IUPAC-IUB de Nomenclatura Bioquímica (Ver, Biochem. 1972 11:942-944).

Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles mediante la administración oral, mientras que el original no. El profármaco puede tener, además, una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que tienen uno o más grupos biológicamente lábiles unidos al fármaco original (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y/o un compuesto de Fórmula II). Por ejemplo, uno o más grupos biológicamente lábiles pueden unirse a un grupo funcional del fármaco original (por ejemplo, mediante la unión de uno o más grupos biológicamente lábiles a un fosfato). Cuando se une más de un grupo biológicamente lábil, los grupos biológicamente lábiles pueden ser iguales o diferentes. El(los) grupo(s) biológicamente lábil(es) puede(n) enlazarse (por ejemplo, a través de un enlace covalente), a un oxígeno o un heteroátomo, tal como un fósforo de un monofosfato, difosfato, trifosfato, y/o un análogo de fosfato estabilizado que contiene carbono, nitrógeno o azufre (denominado en la presente descripción, en el presente párrafo como "fosfato"). En los casos donde el profármaco se forma mediante la unión de uno o más grupos biológicamente lábiles al fosfato, la eliminación del grupo biológicamente lábil en el hospedador produce un fosfato. La eliminación del(de los) grupo(s) biológicamente lábil(es) que forma(n) el profármaco puede lograrse mediante una variedad de métodos, que incluyen, pero no se limitan a oxidación, reducción, aminación, desaminación, hidroxilación, deshidroxilación, hidrólisis, deshidrólisis, alquilación, desalquilación, aclación, desacilación, fosforilación, desfosforilación, hidratación y/o deshidratación. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar el tránsito a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco puede comprender un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza o se escinde para revelar la porción activa. Los ejemplos adicionales de porciones de profármacos incluyen los siguientes:  $R^*R^*C(=O)OCH_2-$ ,  $R^*C(=O)SCH_2CH_2-$ ,  $R^*C(=O)SCHR^*NH-$ , fenil-O-, aminoácidos N-enlazados, aminoácidos O-enlazados, péptidos, carbohidratos y lípidos, en donde cada R se selecciona independientemente de un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un arilo, un aralquilo, acilo, éster de sulfonato, un lípido, un aminoácido -N-enlazado, un aminoácido O-enlazado, un péptido y un colesterol. El profármaco puede ser un carbonato. El carbonato puede ser un carbonato cíclico. El carbonato cíclico puede contener un grupo carbonilo entre dos grupos hidroxilo que resulta en la formación de un anillo de cinco o seis miembros. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985).

El término "éster de profármaco" se refiere a derivados de los compuestos descritos en la presente descripción formados mediante la adición de cualquiera de varios grupos formadores de éster que se hidrolizan en condiciones fisiológicas. Los ejemplos de grupos éster de profármacos incluyen pivaloiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo, así como también otros de tales grupos conocidos en la técnica, que incluyen un grupo (5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo. Otros ejemplos de grupos éster de profármacos pueden encontrarse en, por ejemplo, T. Higuchi y V. Stella, in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); y "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", editado por E. B. Roche, Pergamon Press: Nueva York, 14-21 (1987) (que proporcionan ejemplos de ésteres útiles como profármacos para compuestos que contienen grupos carboxilo).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad y las propiedades biológicas del compuesto. En algunas modalidades, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrohalogenado (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse, además, mediante la reacción de un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-

toluensulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse, además, mediante la reacción de un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal metálica alcalina, tal como una sal de sodio o potasio, una sal metálica alcalinotérrica, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tal como dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina.

El término "protegido" como se usa en la presente descripción y a menos que se defina de cualquier otra manera se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para evitar su reacción posterior o para otros propósitos. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. El término arilo, como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se refiere a fenilo, bifenilo o naftilo, y, preferentemente, fenilo. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente con una o más porciones seleccionadas del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea sin proteger, o protegido según sea necesario, como se conoce por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene, y otros, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991.

El término base de purina o pirimidina incluye adenina, N<sup>6</sup>-alquilpurinas, N<sup>6</sup>-acilpurinas (en donde acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N<sup>6</sup>-bencilpurina, N<sup>6</sup>-halopurina, N<sup>6</sup>-vinilpurina, N<sup>6</sup>-purina acetilénica, N<sup>6</sup>-acilpurina, N<sup>6</sup>-hidroxialquilpurina, N<sup>6</sup>-tioalquilpurina, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>2</sup>-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, que incluye 6-azacitidina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, que incluye 5-fluorouracilo, C<sup>5</sup>-alquilpirimidinas, C<sup>5</sup>-bencilpirimidinas, C<sup>5</sup>-halopirimidinas, C<sup>5</sup>-vinilpirimidina, C<sup>5</sup>-pirimidina acetilénica, C<sup>5</sup>-acilpirimidina, C<sup>5</sup>-hidroxialquilpurina, C<sup>5</sup>-amidopirimidina, C<sup>5</sup>-cianopirimidina, C<sup>5</sup>-nitropirimidina, C<sup>5</sup>-aminopirimidina, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>2</sup>-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina, 2-cloro-2-aminopurina, inosina y 6-cloropurina. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en la base pueden protegerse según sea necesario o deseado. Los grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

El término acilo se refiere a un éster de ácido carboxílico en el que la porción no carbonilo del grupo éster se selecciona de alquilo lineal, ramificado o cíclico o alquilo inferior, alcoxialquilo que incluye metoximetilo, aralquilo que incluye bencilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo, arilo que incluye fenilo sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, ésteres de sulfonato tales como sulfonyl alquilo o aralquilo que incluyen metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilsililo (por ejemplo, dimetil-t-butilsililo) o difenilmetilsililo. Los grupos arilo en los éster comprenden óptimamente un grupo fenilo. El acilo puede incluir, además, una porción de aminoácido natural o sintético.

Como se usa en la presente descripción, el término "sustancialmente libre de" o "sustancialmente en ausencia de" se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos 95 % a 98 %, o con mayor preferencia, 99 % a 100 %, del enantiómero designado de ese nucleósido.

De manera similar, el término "aislado" se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos 85 o 90 % en peso, preferentemente de 95 % a 98 % en peso, y aún con mayor preferencia de 99 % a 100 % en peso, del nucleósido, el resto comprende otras especies químicas o enantiómeros.

El término "hospedador", como se usa en la presente descripción, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que el virus puede replicarse, que incluye las líneas celulares y los animales, y preferentemente un humano. Alternativamente, el hospedador puede portar una parte del genoma viral, cuya replicación o función puede alterarse por los compuestos de la presente invención. El término hospedador se refiere específicamente a células infectadas, células transfectadas con todo o parte del genoma viral y animales, en particular, primates (que incluyen chimpancés) y humanos. Con relación a la proliferación celular anormal, el término "hospedador" se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que puede imitarse la proliferación celular anormal. El término hospedador se refiere específicamente a células que proliferan anormalmente, ya sea por causas naturales o no naturales (por ejemplo, por mutación genética o ingeniería genética, respectivamente), y animales, en particular, primates (que incluyen chimpancés) y humanos. En la mayoría de las aplicaciones animales de la presente invención, el hospedador es un paciente humano. Las aplicaciones veterinarias, en determinadas indicaciones, sin embargo, se anticipan claramente por la presente invención (tal como el virus de la diarrea viral bovina en el ganado, el virus del cólera porcino en cerdos y el virus de la enfermedad de la frontera en ovejas).

El término "halo", como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, incluye flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos en el medicamento para usar de esta invención pueden contener enlaces dobles. Cuando tales enlaces están presentes, los compuestos existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de estas.

5 A menos que se indique de otra forma, los grupos alquilo y alqueno a los que se hace referencia en la presente descripción, así como también las porciones alquilo de otros grupos a los que se hace referencia en la presente descripción (por ejemplo, alcoxi), pueden ser lineales o ramificados, y además pueden ser cíclicos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o ser lineales o ramificados y contener porciones cíclicas. A menos que se indique de otra forma, el halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) cuando se usa en la presente descripción se refiere a pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydropirano, pirano, tiopirano, aziridinilo, oxirano, metilendioxi, cromenilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-il, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-il, 1,2-pirazolidin-2-il, 1,3-pirazolidin-1-il, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahydrothiazin-2-il, 1,3-tetrahydrothiazin-3-il, tetrahydrothiazinil, morfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-il, 1,3-tetrahydrodiazin-1-il, tetrahydroazepinilo, piperazinilo, cromanilo. Un experto en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) se realiza a través de un carbono o un heteroátomo de nitrógeno hibridado sp<sup>3</sup>.

20 Heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) cuando se usa en la presente descripción se refiere a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenil, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-il, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizino, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, flalazinilo, quinoxalino, quinazolinilo, benzoxazinilo. Un experto en la técnica entenderá que la conexión de dichos anillos heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) es a través de un átomo de carbono o un heteroátomo de nitrógeno hibridado sp<sup>3</sup>.

30 Arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) cuando se usa en la presente descripción se refiere a fenilo o naftilo.

Como se usa en la presente descripción, el término agente antiviral nucleosídico se refiere a nucleósidos antivirales que tienen actividad anti-HIV. Los agentes pueden ser activos contra otras infecciones virales también, siempre que sean activos contra el HIV.

35 El término "antivirales nucleosídicos de timidina" se refiere a análogos de timidina con actividad anti-HIV, que incluyen AZT (zidovudina) y D4T (2',3'-didehidro-3'-desoxitimidina (estravudina) y 1- $\beta$ -D-dioxolano)timina (DOT) o sus profármacos.

40 El término "antivirales nucleosídicos de guanina" se refiere a análogos de guanina con actividad anti-HIV, que incluyen HBG [9-(4-hidrobutil)guanina], lobucavir ([1R(1alfa,2beta,3alfa)]-9-[2,3-bis(hidroxi)metil]ciclobutil]guanina), abacavir sulfato de ((1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (sal), un profármaco de un nucleósido G carbocíclico) y antivirales nucleosídicos de guanina adicionales descritos en la Patente de Estados Unidos núm. 5,994,321

45 El término "antivirales nucleosídicos de citosina" se refiere a análogos de citosina con actividad anti-HIV, que incluyen (-)-2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina (3TC) y su análogo 5-flúor [(-)-FTC, Emtricitabina], 2',3'-dideoxicitidina (DDC), Racivir, beta-D-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-5-fluorocitidina (DFC, D-d4FC, RVT, Dexelvucitabina) y su enantiómero L-D4FC, y apricitabina (APC, AVX754, BCH-10618).

50 El término "antivirales nucleosídicos de adenina" se refiere a análogos de adenina con actividad anti-HIV, que incluyen 2',3'-dideoxi-adenosina (ddAdo), 2',3'-dideoxiinosina (DDI), 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (PMEA), 9-R-2-fosfonometoxipropiladenina (PMPA, tenofovir) (K65R es resistente a PMPA), fumarato de tenofovir disoproxilo (fumarato de 9-[(R)-2[[bis[[isopropoxicarbonil]oxi]-metoxi]-fosfinil]metoxi]propil]adenina, TDF), bis(isopropiloximetilcarbonil)PMPA [bis(poc)PMPA], GS-9148 (Gilead Sciences) así como también los descritos en Balzarini, J.; De Clercq, E. Acyclic purine nucleoside phosphonates as retrovirus inhibitors. En: Jeffries D J, De Clercq E., editores. Antiviral chemotherapy. Nueva York, N.Y: John Wiley & Sons, Inc.; 1995. pp. 41-45.

60 El término AZT se usa indistintamente con el término zidovudina a lo largo de la descripción. De manera similar, los nombres abreviados y comunes de otros agentes antivirales se usan indistintamente a lo largo de la descripción.

65 Como se usa en la presente descripción, el término DAPD ((2R,4R)-2-amino-9-[(2-hidroxi)metil]-1,3-dioxolan-4-il]adenina) pretende, además, incluir una forma relacionada de DAPD conocida como APD [(-)- $\beta$ -D-2-aminopurina dioxolano], así como también todas las formas ópticamente activas de DAPD, que incluyen formas ópticamente activas y formas racémicas y sus profármacos de fosfato, así como también dioxolano-G y los derivados 6-metoxi o 6-cloro.

Como se usa en la presente descripción, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables que, después de la administración al receptor, son capaces de proporcionar directa o indirectamente un agente antiviral nucleosídico, o que exhiben actividad por sí mismos.

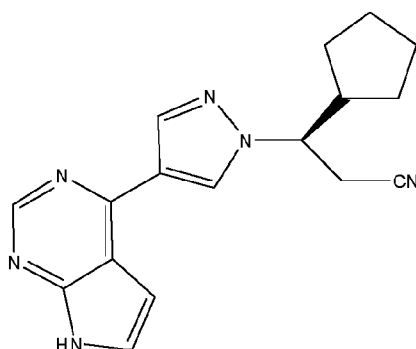
5 Como se usa en la presente descripción, el término "profármaco", en relación con los agentes antivirales nucleosídicos, se refiere a los derivados de antivirales nucleosídicos 5' y N-acilados, alquilados o fosforilados (que incluyen ésteres de mono, di y trifosfato, así como también fosfatos y fosfolípidos estabilizados) de agentes antivirales nucleosídicos. El grupo acilo puede ser un éster de ácido carboxílico en el que la porción no carbonilo del grupo éster se selecciona de alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxialquilo que incluye metoximetilo, aralquilo que incluye bencilo, ariloxialquilo que incluye fenoximetilo, arilo que incluye fenilo sustituido opcionalmente por halógeno, alquilo, alquilo o alcoxi, ésteres de sulfonato tales como sulfonilo alquilo o aralquilo que incluye metanosulfonilo, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilsililo, o difenilmetilsililo. Los grupos arilo en los éster comprenden óptimamente un grupo fenilo. El grupo alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico y es preferentemente C<sub>1-18</sub>.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "virus resistente" se refiere a un virus que exhibe un aumento de tres, y más típicamente, cinco o más veces en la EC<sub>50</sub> en comparación con el virus no tratado en una línea celular constante, que incluye las células mononucleares de sangre periférica (PBM) o las células MT2 o MT4.

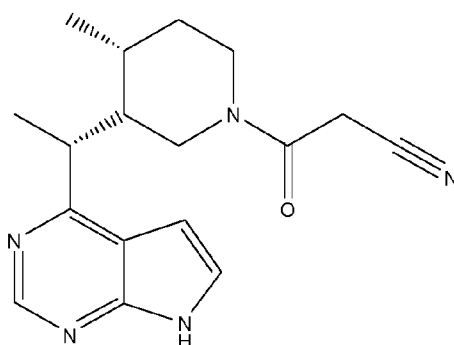
20 Como se usa en la presente descripción, el término "sustancialmente puro" o "sustancialmente en la forma de un isómero óptico" se refiere a una composición que incluye al menos 95 % a 98 %, o con mayor preferencia 99 % a 100 %, de un solo enantiómero de los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción, y, opcionalmente, a concentraciones similares de un solo enantiómero de un nucleósido. En una modalidad preferida, los inhibidores de JAK se administran en forma sustancialmente pura.

#### I. Inhibidores de JAK

30 Los inhibidores de JAK representativos incluyen los descritos en la Patente de Estados Unidos núm. 7,598,257, un ejemplo de la cual es Ruxolitinib (Jakafi, Incyte), que tiene la estructura que se muestra más abajo:



45 Los inhibidores de JAK representativos incluyen, además, los descritos en las Patentes de Estados Unidos núms. Re 41,783; 7,842,699; 7,803,805; 7,687,507; 7,601,727; 7,569,569; 7,192,963; 7,091,208; 6,890,929; 6,696,567; 6,962,993; 6,635,762; 6,627,754; y 6,610,847, un ejemplo de los cuales es Tofacitinib, que tiene la estructura que se muestra más abajo:

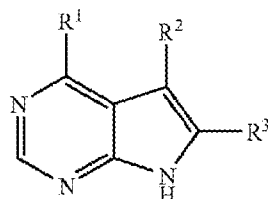


65 Tofacitinib (Pfizer), y que tiene el nombre químico 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo.

# ES 3 018 133 T3

En una modalidad, los compuestos tienen la fórmula:

5



10

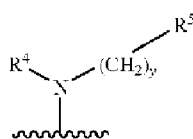
Fórmula A

en donde:

15

o la sal farmacéuticamente aceptable o el profármaco de este, en donde R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula

20



en donde y es 0, 1 o 2;

25

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) en donde los grupos alquilo, alqueno y alquino se sustituyen opcionalmente por deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, nitro, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

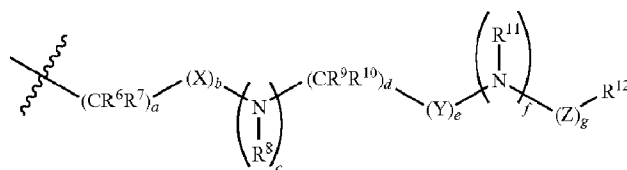
30

R<sup>4</sup> es cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) en donde el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35

R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) en donde los grupos heterocicloalquilo deben ser sustituidos por uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N--CO--O--, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N--CO--alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en donde m es 0, 1 o 2 y R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o un grupo de la fórmula

45



50

en donde a es 0, 1, 2, 3 o 4;

b, c, e, f y g son cada uno independientemente 0 o 1;

55

d es 0, 1, 2 o 3;

X es S(O)<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2; oxígeno, carbonilo o --C(=N-ciano)-;

60

Y es S(O)<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, C(O)O--, C(O)NR-- o S(O)<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2;

65

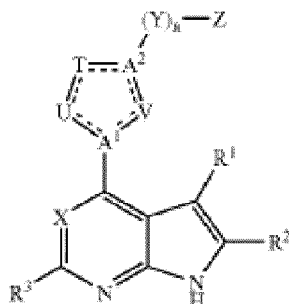
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido opcionalmente por deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo,

aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>12</sup> es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N--CO--O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N--CO--alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>C(O)NH, R<sup>15</sup>OC(O)NH, R<sup>15</sup>NHC(O)NH, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>--alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>Nalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en donde m es 0, 1 o 2 y R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi, alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) en donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, carboxi, amino alquiltiol(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, arilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltiol(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariltio(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfinilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) en donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo se sustituyen opcionalmente por uno a tres halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO- -NH-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH--alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH--alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH--alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), benciloxicarbonil alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxycarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH-, ciano, heterocicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), amino-CO--NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH-, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO--NH-, arilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO--NH-, heteroarilamino(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO--NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO--NH--alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO--NH--alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO--NH--alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilamino(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO--NH--alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfinilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfinilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfinilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>) o heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>).

Los inhibidores de JAK incluyen compuestos de Fórmula B:



que incluyen formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de C y N;

T, U y V se seleccionan independientemente de O, S, N, CR<sup>5</sup>, y NR<sup>6</sup>;

en donde el anillo de 5 miembros formado por A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T y V es aromático;

X es N o CR<sup>4</sup>;

Y es alquilenilo C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>--(cicloalquileno C<sub>3-10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>,

(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(arileno)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(heterocicloalquileno C<sub>1-10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(heteroarileno)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>,

(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>,

(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>OC(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>,

(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>OC(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>d</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>,

(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, o (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, en donde dicho alquileo C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, cicloalquileo, arileno, heterocicloalquileo o heteroarileno, se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>;

5 Z es H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, =C--R<sup>i</sup>, =N--R<sup>i</sup>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>)R<sup>b</sup>), y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, o alquinilo C<sub>2-8</sub>, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, N<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

10 en donde cuando Z es H, n es 1; o la porción -(Y)<sub>n</sub>-Z se toma junto con i) A<sup>2</sup> al que se une la porción, ii) R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> de cualquiera de T o V, y iii) el átomo C o N al que el R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> de cualquiera de T o V se une para formar un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros fusionado al anillo de 5 miembros formado por A<sup>1</sup> A<sup>2</sup>, U, T y V, en donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -(W)m-Q;

20 W es alquilenilo C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, O, S, C(O), C(O)NR<sup>c</sup>, C(O)O, OC(O), OC(O)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>d</sup>, S(O), S(O)NR<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>;

25 Q es H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

30 Cy<sup>1</sup> y Cy<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

35 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

40 R<sup>5</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

45 R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

50 R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R<sup>8</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo;

55 o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de H y -E<sup>1</sup>-E<sup>2</sup>-E<sup>3</sup>-E<sup>4</sup>;

D<sup>1</sup> y E<sup>1</sup> están ausentes independientemente o se seleccionan independientemente de alquileo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalquileo, heteroarileno y heterocicloalquileo, en donde cada uno de los alquileo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalquileo, heteroarileno y heterocicloalquileo se sustituyen opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcóxialquilo C<sub>2-8</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, haloalcóxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>;

60 D<sup>2</sup> y E<sup>2</sup> están ausentes independientemente o se seleccionan independientemente de alquileo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—O—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—S—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—NR<sup>c</sup>—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—CO—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—COO—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—CONR<sup>c</sup>—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—SO—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—SO<sub>2</sub>—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—SONR<sup>c</sup>—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, y (alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>—NR<sup>c</sup>CONR<sup>f</sup>—(alquileo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, en donde cada uno de los alquileo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, y alquinileno C<sub>2-6</sub>, se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN,

65

OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>;

D<sup>3</sup> y E<sup>3</sup> están ausentes independientemente o se seleccionan independientemente de alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalquileo, heteroarileno y heterocicloalquileo, en donde cada uno de los alquileo C<sub>1-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalquileo, heteroarileno y heterocicloalquileo se sustituyen opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>;

E<sup>4</sup> y E<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenido C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenido C<sub>2-8</sub>, o alquinilo C<sub>2-8</sub>, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenido C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> es H, Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub> se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>b</sup> es H, Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub> se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>b</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente de H, Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y halosulfanilo;

o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y halosulfanilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

o R<sup>cn</sup> y R<sup>dm</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

- 5 R es H, CN, NO<sub>2</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>i</sup> es H, CN o NO<sub>2</sub>;  
 m es 0 o 1;  
 n es 0 o 1;  
 10 p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;  
 q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;  
 r es 0 o 1; y  
 s es 0 o 1.

- 15 Los inhibidores de JAK adicionales incluyen LY3009104/INCB28050 (Eli Lilly, Incyte). Se cree que LY3009104 es (R)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il-3-ciclopentil-propanonitrilo

- Los medicamentos para usar de la presente invención se refieren, además, a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmulas A y B, así como también a los inhibidores de JAK adicionales descritos en la presente descripción. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos base de esta invención mencionados anteriormente son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, sales de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

- Los medicamentos para usar de la invención se refieren además a sales de adición de base de Fórmulas A y B. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de esos compuestos de Fórmulas A y B que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de base no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de base no tóxicas incluyen las derivadas de tales cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amina de amonio o amina soluble en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), y el alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

- Los compuestos en los medicamentos para usar de esta invención incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans). Los compuestos tienen centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos en los medicamentos para usar de la presente invención, y mezclas de estos. Con respecto a esto, la invención incluye las configuraciones E y Z. Los compuestos de Fórmulas A y B pueden existir, además, como tautómeros. Estos medicamentos para usar de la invención se refieren al uso de todos esos tautómeros y mezclas de estos.

- 45 II. Combinaciones de inhibidores de JAK y otros agentes antivirales

En un aspecto, las composiciones incluyen inhibidores de JAK antirretrovirales como se describió en la presente descripción y uno o más agentes antivirales adicionales.

- 50 En un aspecto, los inhibidores de JAK y los agentes antivirales adicionales se administran en combinación o alternancia, y en un aspecto, de una manera en la que ambos agentes actúan sinérgicamente contra el virus. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada. Las composiciones descritas en la presente descripción pueden usarse para tratar a pacientes infectados con una forma resistente a los fármacos del HIV, específicamente, una forma que incluye la mutación M184V/I, virus resistentes a múltiples fármacos (por ejemplo, Q151M), K65R, mutaciones análogas de timidina (TAMS). Las TAMS incluyen mutaciones en las posiciones 41, 67, 70, 210, 215 y 219 de la transcriptasa inversa (RT), que confieren resistencia clínicamente significativa a cada uno de los inhibidores nucleosídicos de RT con la excepción de 3TC.

- Si bien no se desea limitarse a una teoría particular, se cree que los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción funcionan de una manera no asociada con la terapia antirretroviral conocida hasta ahora, ya que los compuestos no actúan de la misma manera que los NRTI, NNRTI, inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada, todos los cuales interfieren directamente con una etapa en el ciclo de replicación viral. Más bien, actúan de manera intracelular, de una manera que no es probable que provoque resistencia. Más específicamente, el mecanismo es independiente y distinto de la modulación directa o la interferencia con el ciclo de replicación viral en sí mismo y, por lo tanto, carece de una presión selectiva para conferir el surgimiento de virus resistentes a los fármacos.

Además, la combinación de los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción y uno o más agentes antivirales adicionales puede ayudar a prevenir el desarrollo de resistencia viral a otros agentes antivirales. Por lo tanto, la formulación conjunta de los inhibidores de JAK con estos agentes antivirales adicionales puede funcionar como un "repelente de la resistencia" para las diversas mutaciones asociadas con la terapia convencional, y proporciona una mejor terapia que cualquiera de las dos solas.

En un caso de este aspecto, se administra una terapia combinada que tiene la capacidad de atacar el HIV en una variedad de mecanismos. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada. Es decir, la terapia combinada incluye una cantidad eficaz de al menos un antiviral nucleosídico de adenina, citosina, timina y guanosina, así como también uno o más agentes adicionales distintos de NRTI que inhiben las cargas virales del HIV a través de un mecanismo diferente. Los ejemplos incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, inhibidores de fusión, inhibidores de entrada, inhibidores de unión, inhibidores de polimerasa e inhibidores de integrasa tales como inhibidores de integrasa tales como raltegravir (Isentress) o MK-0518, GS-9137 (Gilead Sciences), GS-8374 (Gilead Sciences) o GSK-364735.

Se cree que esta terapia, particularmente cuando se administra en una etapa temprana en el desarrollo de la infección por HIV, tiene la posibilidad de eliminar la infección por HIV en un paciente. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada. La presencia de los diferentes nucleósidos y agentes adicionales minimiza la capacidad del virus para adaptar su transcriptasa inversa y desarrollar resistencia a cualquier clase de nucleósidos antivirales nucleosídicos (es decir, adenina, citosina, timidina o guanina), porque sería susceptible a al menos uno de los otros agentes antivirales nucleosídicos que están presentes, y/o el agente terapéutico adicional no NRTI. Además, el carácter lipófilo de determinados agentes les permitiría penetrar en determinados compartimentos donde el virus podría replicarse (por ejemplo, cerebro, testículos, intestino).

Los agentes representativos se describen con más detalle más abajo.

**Inhibidores de la unión y fusión**

Los inhibidores de la unión y la fusión son fármacos anti-HIV que pretenden proteger a las células de la infección por HIV al evitar que el virus se una a una nueva célula y atravesase la membrana celular. Estos fármacos pueden prevenir la infección de una célula ya sea por un virus libre (en la sangre) o por contacto con una célula infectada. Estos agentes son susceptibles a los ácidos digestivos, por lo que se suministran comúnmente desintegramoslos, la mayoría de estos fármacos se administran mediante inyecciones o infusión intravenosa.

Los ejemplos se muestran en la tabla que sigue:

**Inhibidores de entrada (que incluyen inhibidores de fusión)**

Nombre de marca	Nombre genérico	Abreviaturas	Código experimental	Compañía farmacéutica
<u>Fuzeon™</u>	enfuvirtida		T-20	<u>Trimeris</u>
			<u>T-1249</u>	<u>Trimeris</u>
			<u>AMD-3100</u>	<u>AnorMED, Inc</u>
	CD4-IgG2		<u>PRO-542</u>	<u>Productos farmacéuticos Progenics</u>
			BMS-488043	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
	aplaviroc		GSK-873,140	<u>GlaxoSmithKline</u>
	Péptido T			Advanced Immuni T, Inc.
			TNX-355	Tanox, Inc.
	maraviroc		UK-427,857	Pfizer
Inhibidor de CXCR4				
	AMD070		AMD 11070	<u>AnorMED, Inc.</u>
Antagonista de CCR5				
	Viciviroc	SCH-D	SCH-417690	<u>Schering-Plough</u>

Los inhibidores de la fusión y unión adicionales en ensayos clínicos en humanos incluyen AK602, AMD070, BMS-378806, HGS004, INCB9471, PRO 140, Schering C, SP01A, y TAK-652.

AK602 es un bloqueador de CCR5 que se desarrolló por la Universidad de Kumamoto en Japón.

AMD070 de AnorMed bloquea el receptor CXCR4 en los linfocitos T CD4 para inhibir la fusión del HIV.

## ES 3 018 133 T3

BMS-378806 es un inhibidor de la unión que se une a gp120, una parte del HIV.

HGS004 de Human Genome Sciences, es un anticuerpo monoclonal bloqueador de CCR5.

5 INCB 9471 se vende por Incyte Corporation.

PRO 140 de Progenics bloquea la fusión mediante la unión a una proteína receptora en la superficie de las células CD4.

10 SP01A de Samaritan Pharmaceuticals es un inhibidor de la entrada del HIV.

TAK-652 de Takeda bloquea la unión al receptor de CCR5.

Inhibidores de la polimerasa

15 La actividad de polimerización de ADN de la transcriptasa inversa (RT) del HIV-1 puede inhibirse mediante al menos tres clases de compuestos mecanísticamente distintos. Dos de estos son análogos de nucleósidos de terminación de cadena (NRTI) e inhibidores alostéricos no nucleosídicos de RT (NNRTI). La tercera clase incluye miméticos de pirofosfato tales como foscarnet (ácido fosfonofórmico, PFA).

20 La transcriptasa inversa tiene una segunda actividad enzimática, actividad ribonucleasa H (RNasa H), que se asigna a un segundo sitio activo en la enzima. La actividad de la RNasa H puede inhibirse mediante varias moléculas pequeñas (inhibidores de la polimerasa). Los ejemplos incluyen ácidos diceto, que se unen directamente al dominio de la RNasa H, o compuestos como PFA, que se cree que se unen en el dominio de la polimerasa.

25

Los ejemplos de estos compuestos se enumeran en las tablas que siguen.

Terapias para el HIV: Inverso de nucleósido/nucleótido

30

Inhibidores de la transcriptasa (NRTI)

35

Nombre de marca	Nombre genérico	Abreviaturas	Código experimental	Compañía farmacéutica
	Dapavir, dioxolano de 2,6-diaminopurina	DAPD		RFS Pharma
<u>Retrovir®</u>	zidovudina	AZT o ZDV		<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Epivir®</u>	lamivudina	3TC		<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Combivir®</u>	zidovudina + lamivudina	AZT + 3TC		<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Trizivir®</u>	abacavir + zidovudina + lamivudina	ABC + AZT + 3TC		<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Ziagen®</u>	abacavir	ABC	1592U89	<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Epzicom™</u>	abacavir + lamivudina	ABC + 3TC		<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Hivid®</u>	zalcitabina	ddC		<u>Hoffmann-La Roche</u>
<u>Videx®</u>	didanosina: versiones tamponadas	ddl	BMY-40900	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
<u>Entecavir</u>	baraclude			<u>Bristol-Myers Squibb</u>
<u>Videx® EC</u>	didanosina: cápsulas de liberación retardada	ddl		<u>Bristol-Myers Squibb</u>
<u>Zerit®</u>	stavudina	d4T	BMY-27857	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
<u>Viread™</u>	fumarato de tenofovir disoproxilo (DF)	TDF Bis(POC) PMPA		<u>Gilead Sciences</u>
<u>Emtriva®</u>	emtricitabina	(-)-FTC		<u>Gilead Sciences</u>
<u>Truvada®</u>	Viread + Emtriva	TDF + (-)-FTC		<u>Gilead Sciences</u>

65

## ES 3 018 133 T3

	Atripla™		TDF + (-)-FTC + Sustiva®		Gilead/BMS/Merck
		<u>Amdoxovir</u>	DAPD, AMDX		<u>RFS Pharma LLC</u>
5	Apricitabina	AVX754		SPD 754	Avexa Ltd
		Alovudina	FLT	MIV-310	Medivir
		Elvucitabina	L-FD4C	ACH-126443,	Achillion
10		KP-1461		SN1461, SN1212	Koronis
		Racivir	RCV		Universidad de Emory
			DOT		Universidad de Emory
15	Dexelvucitabina	Reverset	D-D4FC, DFC	DPC 817	Universidad de Emory
				GS9148 y profármacos de este	Gilead Sciences

20 Terapias para el HIV: Inhibidores no nucleosídicos de la

Transcriptasa Inversa (INNT)

Nombre de marca	Nombre genérico	Abreviaturas	Código experimental	Compañía farmacéutica
25 <u>Viramune®</u>	nevirapina	NVP	BI-RG-587	<u>Boehringer Ingelheim</u>
<u>Rescriptor®</u>	delavirdina	DLV	U-90152S/T	<u>Pfizer</u>
30 <u>Sustiva®</u>	efavirenz	EFV	DMP-266	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
	<u>(+)-calanolida A</u>			<u>Sarawak Medichem</u>
	<u>capravirina</u>	CPV	AG-1549 o S-1153	<u>Pfizer</u>
			<u>DPC-083</u>	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
35			<u>TMC-125</u>	<u>Tibotec-Virco Group</u>
			<u>TMC-278</u>	<u>Tibotec-Virco Group</u>
			<u>IDX12899</u>	Idenix
			<u>IDX12989</u>	Idenix
40	RDEA806			Ardea Bioscience, Inc.

Inhibidores de la integrasa

45 Los inhibidores de la integrasa representativos incluyen globoidnana A, L-000870812, S/GSK1349572, S/GSK1265744, Raltegravir y Elvitegravir con o sin un potenciador farmacocinético (PK) tal como ritonavir o el agente farmacopotenciador de Gilead (también denominado potenciador PK), GS 9350.

Los inhibidores de integrasa adecuados incluyen los descritos en:

50 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/595,429, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de B. Narasimhulu Naidu, y otros el 10 de noviembre de 2006 y publicada el 17 de mayo de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070111985 y asignada a Bristol-Meyers Squibb Company.

55 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/561,039, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de B. Narasimhulu Naidu, y otros el 17 de noviembre de 2006 y publicada el 7 de junio de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070129379 y asignada a Bristol-Meyers Squibb Company.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/599,580, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de B. Narasimhulu Naidu, y otros el 14 de noviembre de 2006 y publicada el 17 de mayo de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070112190 y asignada a Bristol-Meyers Squibb Company.

60 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/754,462, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de B. Narasimhulu Naidu, y otros el 29 de mayo de 2007 y publicada el 6 de diciembre de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070281917 y asignada a Bristol-Meyers Squibb Company.

65 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/768,458, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de Michael A. Walker, y otros el 26 de junio de 2007 y publicada el 3 de enero de 2008 como Publicación de Estados Unidos núm. 20080004265 y asignada a Bristol-Meyers Squibb Company.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/132,145, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de B. Narasimhulu Naidu, y otros el 3 de junio de 2008; publicada el 11 de diciembre de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080306051 y asignada a Bristol-Meyers Squibb Company.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/505,149, titulada "Bicyclic heterocycles as hiv integrase inhibitors" presentada en nombre de B. Narasimhulu Naidu, y otros el 16 de agosto de 2006 y publicada el 7 de diciembre de 2006 como publicación de Estados Unidos núm. 20060276466.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/590,637, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de B. Narasimhulu Naidu, y otros el 31 de octubre de 2006 y publicada el 17 de mayo de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070111984 y asignada a Bristol-Meyers Squibb Company.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/162,975, titulada "Use of 6-(3-chloro-2-fluorobenzil)-1-[(2s)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxylic acid or salt thereof for treating retrovirus infection" presentada en nombre de Yuji Matsuzaki, y otros el 1 de febrero de 2007 y publicada el 15 de enero de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090018162.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/767,021, titulada "6-(heterocyclyl-substituted benzyl)-4-oxoquinoline compound and use thereof as hiv integrase inhibitor" presentada en nombre de Motohid, Satoh, y otros el 22 de junio de 2007 y publicada el 28 de agosto de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080207618.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/042,628, titulada "Use of quinoline derivatives with anti-integrase effect and applications thereof" presentada en nombre de Aurelia Mousnier, y otros el 5 de marzo de 2008 y publicada el 3 de julio de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080161350 y asignada a Bioalliance Pharma SA.

Solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/169,367, titulada "Novel pyrimidinecarboxamide derivatives" presentada en nombre de Scott L. Harbeson el 8 de julio de 2008 y publicada el 5 de febrero de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090035324.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/587,857, titulada "Naphthyridine derivatives having inhibitory activity against hiv integrase" presentada en nombre de Teruhiko Taishi, y otros el 2 de febrero de 2005 y publicada el 10 de septiembre de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090227621.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/500,387, titulada "Nitrogen-containing heteroaryl compounds having inhibitory activity against hiv integrase" presentada en nombre de Masahiro Fuji, y otros el 8 de agosto de 2006 y publicada el 28 de diciembre de 2006 como publicación de Estados Unidos núm. 20060293334.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/097,859, titulada "Methods for improving the pharmacokinetics of hiv integrase inhibitors" presentada en nombre de Brian P. Kearney, y otros el 29 de diciembre de 2006 y publicada el 17 de septiembre de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090233964 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/807,303, titulada "Pre-organized tricyclic integrase inhibitor compounds" presentada en nombre de James M. Chen, y otros el 25 de mayo de 2007 y publicada el 29 de enero de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090029939 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/587,601, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de Philip Jones, y otros el 1 de marzo de 2005 y publicada el 12 de julio de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070161639 y asignada a Merck and Co., Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/592,222, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de Peter D. Jones, y otros el 4 de marzo de 2005 y publicada el 10 de enero de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080009490 y asignada a Merck and Co., Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/992,531, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de Vincenzo Summa, y otros el 26 de septiembre de 2006 y publicada el 3 de septiembre de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090221571 y asignada a Merck and Co., Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/587,682, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de Wei Han, y otros el 9 de marzo de 2005 y publicada el 2 de agosto de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070179196 y asignada a Merck and Co., Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/641,508, titulada "N-substituted hydroxypyrimidinone carboxamide inhibitors of hiv integrase" presentada en nombre de Benedetta Crescenzi, y otros el 19 de diciembre de 2006 y publicada el 31 de mayo de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070123524 y asignada a Merck and Co., Inc.

Solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/435,671, titulada "Integrase inhibitor compounds" presentada en nombre de Zhenhong R. Cai, y otros el 16 de mayo de 2006 y publicada el 29 de marzo de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070072831 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

Solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/804,041, titulada "Integrase inhibitors" presentada en nombre de Zhenhong R. Cai, y otros el 16 de mayo de 2007 y publicada el 6 de marzo de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080058315 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

Solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/880,854, titulada "Novel HIV reverse transcriptase inhibitors" presentada en nombre de Hongyan Guo, y otros el 24 de julio de 2007 y publicada el 20 de marzo de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080070920 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/585,504, titulada "Pyrimidyl phosphonate antiviral compounds and methods of use" presentada en nombre de Haolun Jin, y otros el 1 de noviembre de 2005

y publicada el 26 de junio de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080153783 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/579,772, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de John S. Wai, y otros el 3 de mayo de 2005 y publicada el 20 de noviembre de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080287394 y asignada a Merck and Co., Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/591,914, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de Matthew M. Morrissette, y otros el 4 de marzo de 2005 y publicada el 12 de junio de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080139579 y asignada a Merck and Co., Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/629,153, titulada "HIV integrase inhibitors" presentada en nombre de John S. Wai, y otros el 3 de junio de 2005 y publicada el 18 de junio de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080015187 y asignada a Merck and Co., Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/043,636, titulada "HIV integrase inhibitors, pharmaceutical compositions and method for their use" presentada en nombre de Qiyue Hu, y otros el 6 de marzo de 2008 y publicada el 11 de septiembre de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080221154 y asignada a Pfizer, Inc.

Documento de PCT WO 2007/019098, titulado "HIV integrase inhibitors", que enumera a SmithKline Beecham Corporation, Shionogi & Co. Ltd. y Takashi Kawasuji como solicitantes, y Brian Johns como inventor, publicada el 15 de febrero de 2007.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/306,198, titulada "Modulators of pharmacokinetic properties of therapeutics" presentada en nombre de Desai, Manoj C., y otros y se publicó el 26 de noviembre de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090291952 y se asigna a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/274,107, titulada "Integrase inhibitors" presentada el 19 de noviembre de 2008 en nombre de Jabri, Salman Y., y otros, y se publicó el 26 de noviembre de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090291921 y se asigna a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/215,605 "Antiviral compounds" presentada el 26 de junio de 2008 en nombre de Cho, Aesop, y otros, y se publicó el 15 de octubre de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090257978 y se asigna a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/097,859 Methods for improving the pharmacokinetics of hiv integrase inhibitors presentada el 29 de diciembre de 2006 en nombre de Kearney, Brian P., y otros, y publicada el 17 de septiembre de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090233964 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/658,419, titulada "Phosphonate analogs of hiv inhibitor compounds" presentada el 26 de julio de 2005 en nombre de Booramra, Constantine G., y otros, y se publicó el 13 de agosto de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090202470 y se asigna a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/215,601, titulada "Antiviral compounds" presentada el 26 de junio de 2008 en nombre de Cottell, Jeremy J., y otros, y publicada el 23 de julio de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090186869 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/217,496 titulada "Modulators of pharmacokinetic properties of therapeutics" en nombre de Desai, Manoj C., y otros, y publicada el 16 de julio de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090181902 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/340,419 titulada "INHIBITORS OF CYTOCHROME P450" presentada el 19 de diciembre de 2008 en nombre de Desai, Manoj C. y otros, y publicada el 9 de julio de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090175820 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/195,161 titulada "Compositions and methods for combination antiviral therapy" presentada el 20 de agosto de 2008 en nombre de Dahl, Terrence C. y otros, y publicada el 4 de junio de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090143314 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/208,952 titulada "Process and intermediates for preparing integrase inhibitors" presentada el 11 de septiembre de 2008 en nombre de Dowdy, Eric, y otros, y publicada el 16 de abril de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090099366 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/147,220 titulada "Therapeutic compositions and methods" presentada el 26 de junio de 2008 en nombre de Kearney, Brian P. y otros y publicada el 9 de abril de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090093482 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/147,041 titulada "Therapeutic compositions and methods" presentada el 26 de junio de 2008 en nombre de Kearney, Brian P. y otros, publicada el 9 de abril de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090093467 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/215,266 titulada "Antiviral compounds" presentada el 26 de junio de 2008 en nombre de Cai, Zhenhong R. y otros, publicada 19 de febrero de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090047252 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 12/204,174 titulada "Compositions and methods for combination antiviral therapy" presentada el 4 de septiembre de 2008 en nombre de Dahl, Terrence C., y otros, publicada el 5 de febrero de 2009 como publicación de Estados Unidos núm. 20090036408 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

### ES 3 018 133 T3

- La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/585,504 titulada "Pyrimidyl phosphonate antiviral compounds and methods of use" presentada el 1 de noviembre de 2005 en nombre de Jin, Haolun y otros, publicada el 26 de junio de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080153783 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 5 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/853,606 titulada "Process and intermediates for preparing integrase inhibitors" presentada el 11 de septiembre de 2007 en nombre de Dowdy, Eric, y otros, publicada el 29 de mayo de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080125594 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 10 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/644,811 titulada "Processes and intermediates useful for preparing integrase inhibitor compounds" presentada el 21 de diciembre de 2006 en nombre de Evans, Jared W. y otros, publicada el 14 de febrero de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080039487 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 15 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/586,627 titulada "Use of adefovir or tenofovir for inhibiting mmtv-like viruses involved in breast cancer and primary biliary cirrhosis" presentada el 20 de julio de 2007 en nombre de Cihlar, Tomas, y otros, publicada el 6 de diciembre de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070281911 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 20 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/435,671 titulada "Integrase inhibitor compounds" presentada el 16 de mayo de 2006 en nombre de Cai, Zhenhong R. y otros, publicada el 29 de marzo de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070072831 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 25 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/190,225 titulada "Phosphonate analogs of hiv inhibitor compounds" presentada el 26 de julio de 2005 en nombre de Booramra, Constantine G. y otros, publicada el 1 de marzo de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070049754 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 30 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/511,182 titulada "Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors" presentada el 28 de febrero de 2005 en nombre de Chen, James M. y otros, publicada el 15 de junio de 2006 como publicación de Estados Unidos núm. 20060128692 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 35 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/033,422 titulada "Pyrimidyl phosphonate antiviral compounds and methods of use" presentada el 11 de enero de 2005 en nombre de Jin, Haolun y otros, publicada el 22 de diciembre de 2005 como publicación de Estados Unidos núm. 20050282839 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 40 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/040,929 titulada "Methods of inhibition of mmtv-like viruses" presentada el 21 de enero de 2005 en nombre de Cihlar, Tomas y otros, publicada el 27 de octubre de 2005 como publicación de Estados Unidos núm. 20050239753 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 45 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/423,496 titulada "Cellular accumulation of phosphonate analogs of hiv protease inhibitor compounds" presentada el 25 de abril de 2003 en nombre de Arimilli, Murty N. y otros, publicada el 22 de septiembre de 2005 como publicación de Estados Unidos núm. 20050209197 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 50 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/424,130 titulada "Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors" presentada el 25 de abril de 2003 en nombre de Chen, James M. y otros, publicada el 8 de septiembre de 2005 como publicación de Estados Unidos núm. 20050197320 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 55 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/944,118 titulada "AZA-quinolinol phosphonate integrase inhibitor compounds" presentada el 17 de septiembre de 2004 en nombre de Jin, Haolun y otros, publicada el 23 de junio de 2005 como publicación de Estados Unidos núm. 20050137199 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 60 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/903,288 titulada "Nucleobase phosphonate analogs for antiviral treatment" presentada el 30 de julio de 2004 en nombre de Krawczyk, Steven H., publicada el 17 de marzo de 2005 como publicación de Estados Unidos núm. 20050059637 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- 65 La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/757,141 titulada "Compositions and methods for combination antiviral therapy" presentada el 13 de enero de 2004 Dahl, Terrance C. y otros, publicada el 11 de noviembre de 2004 como publicación de Estados Unidos núm. 20040224917 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/757,122 titulada "Compositions and methods for combination antiviral therapy" presentada el 13 de enero de 2004 Dahl, Terrance C. y otros, publicada el 11 de noviembre de 2004 como publicación de Estados Unidos núm. 20040224916 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/687,373 titulada "Pre-organized tricyclic integrase inhibitor compounds" presentada el 16 de octubre de 2003 en nombre de Chen, James M. y otros, publicada el 26 de agosto de 2004 como publicación de Estados Unidos núm. 20040167124 y asignada a Gilead Sciences, Inc.
- La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/687,374 titulada "Pre-organized tricyclic integrase inhibitor compounds" presentada el 15 de octubre de 2003 en nombre de Chen, James M. y otros, publicada el 12 de agosto de 2004 como publicación de Estados Unidos núm. 20040157804 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/424,186 titulada "Method and compositions for identifying anti-hiv therapeutic compounds" presentada el 25 de abril de 2003 en nombre de Birkus, Gabriel y otros, publicada el 24 de junio de 2004 como publicación de Estados Unidos núm. 20040121316 y asignada a Gilead Sciences, Inc.

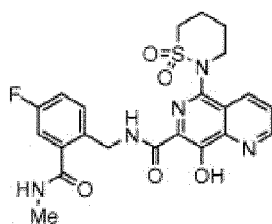
La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/820,444 titulada "Diketo acids with nucleobase scaffolds: anti-hiv replication inhibitors targeted at hiv integrase" presentada el 19 de junio de 2007 en nombre de Nair, Vasu y otros, publicada el 8 de noviembre de 2007 como publicación de Estados Unidos núm. 20070259823 y asignada a la Fundación de Investigación de la Universidad de Georgia, Inc.

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/047,229 titulada "Diketo acids with nucleobase scaffolds: anti-hiv replication inhibitors targeted at hiv integrase" presentada el 31 de enero de 2005 en nombre de Nair, Vasu y otros, publicada el 3 de agosto de 2006 como publicación de Estados Unidos núm. 20060172973.

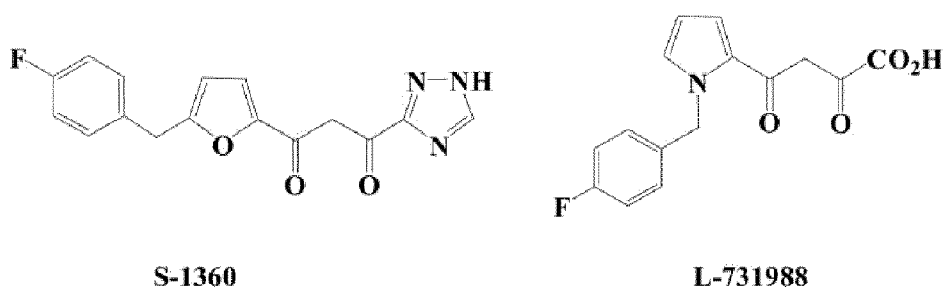
La solicitud de patente de Estados Unidos núm. 11/827,959 titulada "Pyridinone diketo acids: inhibitors of hiv replication" presentada el 13 de julio de 2007 en nombre de Nair, Vasu y otros, publicada el 24 de enero de 2008 como publicación de Estados Unidos núm. 20080020010 y asignada a la Fundación de Investigación de la Universidad de Georgia, Inc.

Los inhibidores de integrasa adicionales incluyen L-870,810 (Merck), INH-001 (Inhibitex), L870810 (Merck), PL-2500, compuestos de derivados de 1-5-fosfato de piridoxal (Procyon) monóforos (Sunesis), V-165 (Instituto Rega, Bélgica), integrason de micelio (un policétido fúngico, Merck), GS 9224 (Gilead Sciences), AVX-I (Avexa), ITI-367, un inhibidor de pre-integrasa oxadiazol (Universidad George Washington), GSK364735 (GSK/Shionogi), GS-9160 (GSK), S-1360 (Shionogi-GlaxoSmithKline Pharmaceuticals LLC), RSC 1838 (GSK/Shionogi), GS-9137 (tomado solo o con Norvir) (Gilead), MK-2048 (Merck), S/GSK 1349572 y S/GSK 1265744 (no necesita un potenciador PK) (GSK/Shionogi), ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(2S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 20090018162), S-1360, L-870810, MK-0518 (Merck), C-2507 (Merck), BMS 538158 (Bristol Myers Squibb), y L-900564 (Merck).

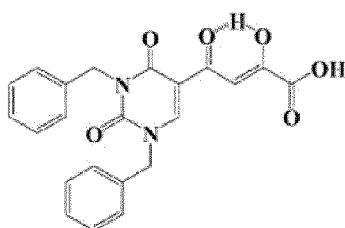
La estructura de L-900564 se muestra más abajo:



Nair y otros, J Med Chem. 2006 Enero 26; 49(2): 445-447, describe los siguientes inhibidores de integrasa:



y



Los inhibidores de integrasa adicionales se describen en Pais y otros, J Med Chem. 2002 Jul 18;45(15):3184-94.

Varios inhibidores de integrasa son péptidos, que incluyen los descritos en Divita y otros, Antiviral Research, Volumen 71, Números 2-3, Septiembre 2006, Páginas 260-267.

Otro inhibidor de integrasa que puede usarse en los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción incluye 118-D-24, que se describe, por ejemplo, en Vatakis, Journal of Virology, Abril 2009, p. 3374-3378, Vol. 83, Núm. 7.

Los inhibidores de integrasa adicionales incluyen los descritos en McKeel y otros, "Dynamic Modulation of HIV-1 Integrase Structure and Function by Cellular LEDGF Protein, JBC Manuscritos en prensa. Publicado el 18 de septiembre de 2008 como manuscrito M805843200.

Otros inhibidores de integrasa representativos incluyen ácidos dicafeoilquinicos (DCQA), tales como los descritos en Zhu y otros, "Irreversible Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase by Dicafeoylquinic Acids", Journal of Virology, Abril 1999, p. 3309-3316, Vol. 73, Núm. 4.

También existen varios compuestos nucleosídicos activos como inhibidores de integrasa, que incluyen los descritos en Mazumder, A., N. Neamati, J. P. Sommadossi, G. Gosselin, R. F. Schinazi, J. L. Imbach, y Y. Pommier. 1996. Effects of nucleotide analogues on human immunodeficiency virus type 1 integrase. Mol. Pharmacol. 49:621-628.

#### Inhibidores de proteasas

Los inhibidores de proteasa tratan o previenen la infección por HIV al evitar la replicación viral. Actúan mediante la inhibición de la actividad de la proteasa del HIV, una enzima que escinde proteínas nacientes para el ensamblaje final de nuevos viriones. Los ejemplos se muestran en la tabla que sigue.

#### Terapias para el HIV: Inhibidores de proteasas (PI)

Nombre de marca	Nombre genérico	Abreviaturas	Código experimental	Compañía farmacéutica
<u>Invirase</u> ®	saquinavir (cápsula de gel dura)	SQV (HGC)	Ro-31-8959	Hoffmann-La Roche
<u>Fortovase</u> ®	saquinavir (cápsula de gel blando)	SQV (SGC)		Hoffmann-La Roche
<u>Norvir</u> ®	Ritonavir	RTV	ABT-538	Laboratorios Abbott
<u>Crixivan</u> ®	Indinavir	IDV	MK-639	<u>Merck &amp; Co.</u>
<u>Viracept</u> ®	Nelfinavir	NFV	AG-1343	<u>Pfizer</u>
<u>Agenerase</u> ®	Amprenavir	APV	141W94 o VX-478	<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Kaletra</u> ®	lopinavir + ritonavir	LPV	ABT-378/r	<u>Laboratorios Abbott</u>
<u>Lexiva</u> ®	<u>fosamprenavir</u>		GW-433908 o VX-175	<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Aptivus</u> ®	<u>triptanavir</u>	TPV	PNU-140690	<u>Boehringer Ingelheim</u>
<u>Reyataz</u> ®	<u>atazanavir</u>		BMS-232632	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
	Breacanavir		GW640385	GlaxoSmithKline
<u>Prezista</u> ™	Darunavir		TMC114	Tibotec

#### Terapias para el HIV: Otras clases de fármacos

Nombre de marca	Nombre genérico	Abreviaturas	Código experimental	Compañía farmacéutica
<u>Viread</u> ™	fumarato de tenofovir disoproxilo (DF)	TDF o Bis(POC) PMPA		<u>Gilead Sciences</u>

#### Inhibidores celulares

Nombre de marca	Nombre genérico	Abreviaturas	Código experimental	Compañía farmacéutica
<u>Droxia</u> ®	Hidroxiurea	HU		<u>Bristol-Myers Squibb</u>

#### Terapias para el HIV: Terapias basadas en inmunidad

Nombre de marca	Nombre genérico	Abreviaturas	Código experimental	Compañía farmacéutica
Proleukin®	aldesleukin, o interleucina-2	IL-2		Corporación Chiron
Remune®	Inmunógeno de HIV-1, o vacuna de Salk		AG1661	The Immune Response Corporation
			HE2000	Productos farmacéuticos HollisEden

III. Combinación o alternancia de agentes contra el HIV

En general, durante la terapia de alternancia, una dosis eficaz de cada agente se administra en serie, mientras que en la terapia combinada, una dosis eficaz de dos o más agentes se administra juntos. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada. En la terapia de alternancia, por ejemplo, uno o más primeros agentes pueden administrarse en una cantidad eficaz durante un período de tiempo eficaz para tratar la infección viral, y después uno o más segundos agentes sustituidos por esos primeros agentes en la terapia de rutina e igualmente administrados en una cantidad eficaz durante un período de tiempo eficaz.

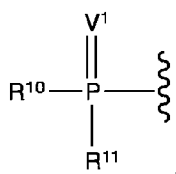
Las dosificaciones dependerán de factores tales como la absorción, la biodistribución, el metabolismo y las tasas de excreción de cada fármaco, así como también de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Cabe señalar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse, además, que para cualquier sujeto en particular, los regímenes y horarios de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

Los ejemplos de intervalos de dosificación adecuados para compuestos anti-HIV, que incluye los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción, pueden encontrarse en la literatura científica y en el Physicians Desk Reference. Además, en la literatura pública se encuentran muchos ejemplos de intervalos de dosificación adecuados para otros compuestos descritos en la presente descripción o pueden identificarse mediante el uso de procedimientos conocidos. Estos intervalos de dosificación pueden modificarse según se desee para lograr un resultado deseado.

Determinados inhibidores de JAK descritos en la presente descripción también son inhibidores de CYP3A4, lo que significa que aumentarán significativamente la  $C_{m\acute{a}x}$  a nivel plasmático de cualquier fármaco anti-HIV que se une a CYP3A4, que incluye los inhibidores de la proteasa del HIV-1. Esta información puede tenerse en cuenta al determinar las dosificaciones adecuadas para tales compuestos.

Formas de profármaco

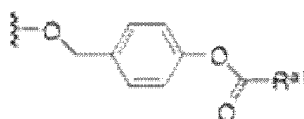
La porción 5'-hidroxilo en los nucleósidos descritos en la presente descripción, y los grupos hidroxilo en los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción, pueden modificarse para estar en la forma de profármaco. Por ejemplo, el 5'-hidroxilo en los nucleósidos puede reemplazarse con una porción 5'-OR<sup>1</sup>, donde R<sup>1</sup> es un alquilo sustituido opcionalmente, un cicloalquilo sustituido opcionalmente, un aralquilo sustituido opcionalmente, dialquilaminoalquilenilo, alquilo-C(=O)-, arilo-C(=O)-, alcoxialquilo-C(=O)-, ariloxialquilo-C(=O)-, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, un aminoácido O-enlazado, difosfato, trifosfato o derivados de estos, o



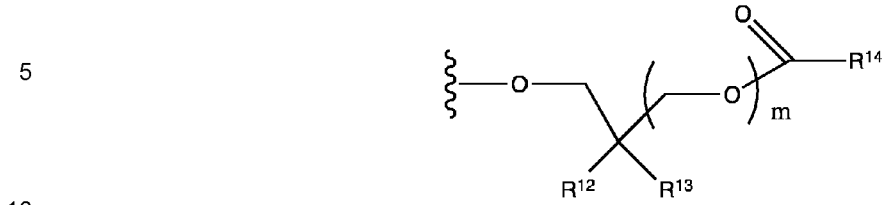
en donde:

V<sup>1</sup> es O o S;

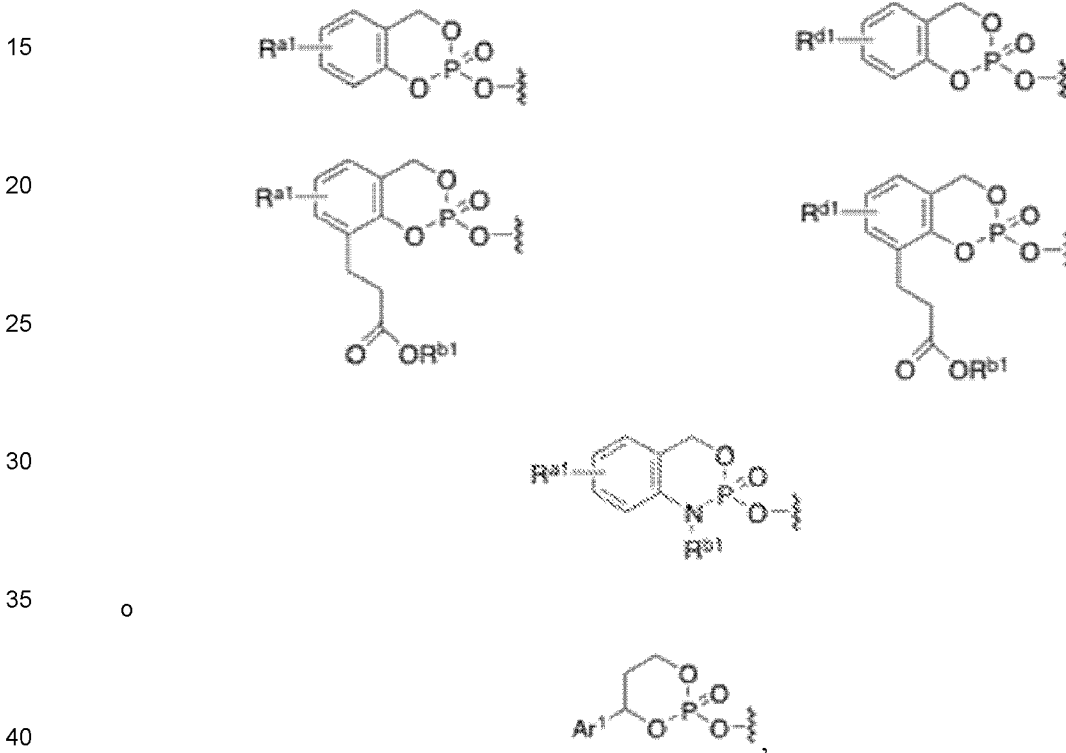
R<sup>10</sup> se selecciona de O<sup>-</sup>, -OH, un ariloxi o heteroaril-oxi- sustituido opcionalmente, alquilo-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-O-, alquilo-C(=O)-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, pivaloiloximetilo, arilo-NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-OR<sup>a1</sup>, un aminoácido N-enlazado, un éster de aminoácido N-enlazado,



y



u OR<sup>1</sup> puede ser



45

donde Ar<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, piridinilo, heteroarilo monocíclico, fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes, y heteroarilo monoheterocíclico con 1-2 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -NMe<sub>2</sub>, -OEt, -CO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SMe, -S(=O)<sub>2</sub>Me, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y CN; o R<sup>1</sup> y R<sup>10</sup> pueden combinarse para formar un fosfato cíclico de la fórmula:

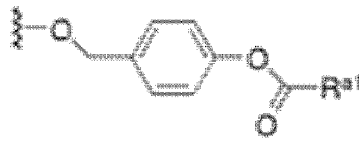


donde R<sup>19</sup> se selecciona de éster de aminoácido N-enlazado, OR<sup>a1</sup> u OR<sup>20</sup>, en donde R<sup>20</sup> es arilo sustituido con 1-3 sustituyentes, o heteroarilo sustituido con 1-2 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente de R<sup>a1</sup> y R<sup>d1</sup>.

60

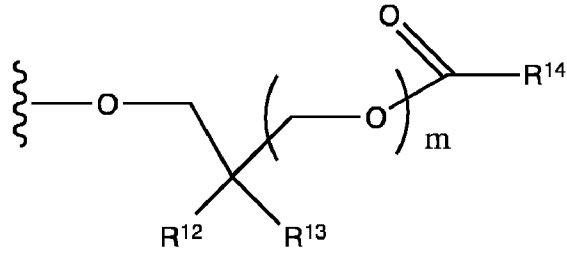
R<sup>11</sup> se selecciona de O-, -OH, un ariloxi o arilo-O- sustituido opcionalmente, alquilo-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-O-, alquilo-C(=O)-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, pivaloiloximetilo, arilo-NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-OR<sup>a1</sup>, un aminoácido -N-enlazado, un éster de aminoácido N-enlazado,

65



5

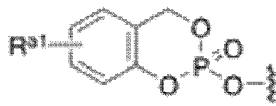
y



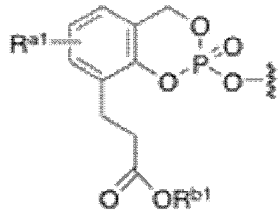
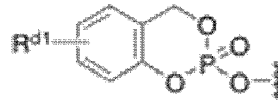
10

15

u OR<sup>1</sup> puede ser

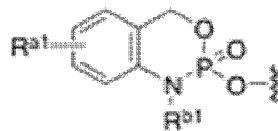
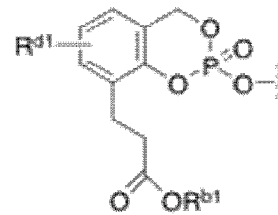


25



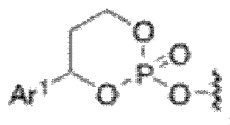
30

35



40

o

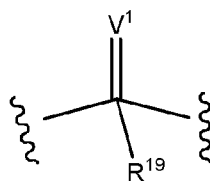


45

50

donde Ar<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, piridinilo, heteroarilo monocíclico, fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes, y heteroarilo monoheterocíclico con 1-2 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -NMe<sub>2</sub>, -OEt, -CO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SMe, -S(=O)<sub>2</sub>Me, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y CN; o R<sup>1</sup> y R<sup>10</sup> pueden combinarse para formar un fosfato cíclico de la fórmula:

55



60

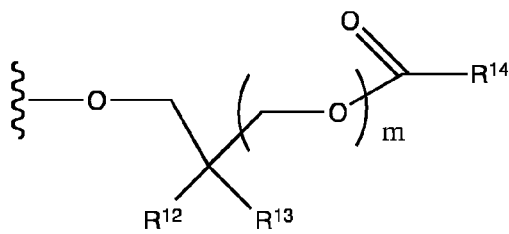
65

donde R<sup>19</sup> se selecciona de éster de aminoácido N-enlazado, OR<sup>a1</sup> o OR<sup>20</sup>, en donde R<sup>20</sup> es arilo sustituido con 1-3 sustituyentes, o heteroarilo sustituido con 1-2 sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente de R<sup>a1</sup> y R<sup>d1</sup>

cada R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son, independientemente, -C≡N o un sustituyente sustituido opcionalmente seleccionado de organilcarbonilo C<sub>1-8</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-8</sub> y organilaminocarbonilo C<sub>1-8</sub>;

cada R<sup>14</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente;

cada m es independientemente 1 o 2, y si ambos R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son



cada R<sup>12</sup>, cada R<sup>13</sup>, cada R<sup>14</sup> y cada m puede ser el mismo o diferente.

R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup>, y R<sup>d1</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, un alquilo sustituido opcionalmente, un alqueno sustituido opcionalmente, un alquino sustituido opcionalmente, un arilo sustituido opcionalmente, un heteroarilo sustituido opcionalmente, un aralkilo sustituido opcionalmente y un heteroaril-(alquilo C<sub>1-6</sub>) sustituido opcionalmente.

En una modalidad, R<sup>1</sup> es un profármaco monofosfato, difosfato, trifosfato o fosfato.

#### IV. Composiciones farmacéuticas

Los humanos que padecen los efectos causados por cualquiera de las enfermedades descritas en la presente descripción, y en particular, la infección por HIV, pueden tratarse mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de las composiciones descritas anteriormente, en presencia de un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para cualquiera de las indicaciones o modos de administración como se describió en detalle en la presente descripción. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada. Los materiales activos pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, enteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, transdérmica, intranasal o tópica, en forma líquida o sólida.

Los compuestos activos se incluyen en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para suministrar a un paciente una cantidad con eficacia terapéutica del compuesto para inhibir la propagación viral del HIV *in vivo*, sin causar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Si bien no se desea limitarse a una teoría particular, se cree que los inhibidores de JAK hacen que el medio celular no sea compatible con la replicación productiva. Por "cantidad inhibitoria" se entiende una cantidad de ingrediente activo suficiente para ejercer un efecto inhibitorio medido mediante, por ejemplo, un ensayo tal como los descritos en la presente descripción.

Una dosis preferida del compuesto para todas las afecciones mencionadas anteriormente estará en el intervalo de 1 a 75 mg/kg, preferentemente, de 1 a 20 mg/kg, de peso corporal por día, más generalmente de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. El intervalo de dosificación efectivo de los derivados farmacéuticamente aceptables puede calcularse en base al peso del nucleósido original u otro agente a suministrar. Si el derivado exhibe actividad en sí mismo, la dosificación efectiva puede estimarse como se indicó anteriormente mediante el uso del peso del derivado, o por otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos se administran convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, que incluye una que contiene de 7 a 3000 mg, preferentemente, de 70 a 1400 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Una dosis oral de 50 a 1000 mg es generalmente conveniente.

Idealmente, el ingrediente activo debe administrarse para lograr concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo desde 0,02 a 70 micromolar, preferentemente de 0,5 a 10 micromolar. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución de 0,1 a 25 % del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrada como un bolo del ingrediente activo.

La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las velocidades de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, así como también de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Cabe señalar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse, además, que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio

profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración establecidos en la presente descripción son ilustrativos solamente y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada, que se define mediante las reivindicaciones. El ingrediente activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo variables.

Un modo de administración preferido del compuesto activo es oral. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada. Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina o comprimidos en tabletas. Con el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, troches o cápsulas. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o los materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, troches pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, esta puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitaria pueden contener otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca u otros agentes entéricos.

Los compuestos pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y sabores.

Los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables o sales de estos pueden mezclarse, además, con otros materiales activos que no afectan la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios, inhibidores de proteasas, u otros agentes antivirales nucleosídicos o no nucleosídicos, como se analizó con más detalle anteriormente. Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o parabenos metílicos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación original puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

Si se administra por vía intravenosa, los portadores preferidos son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS).

Las suspensiones liposomales (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también se prefieren como portadores farmacéuticamente aceptables, estos pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describió en la Patente de Estados Unidos núm. 4,522,811. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse mediante la disolución de lípidos apropiados (tales como estearoil fosfatidiletanolamina, estearoil fosfatidilcolina, araquidol fosfatidilcolina y colesterol) en un solvente inorgánico que después se evapora, dejando una película delgada de lípido desecado sobre la superficie del contenedor. Después, se introduce una solución acuosa del compuesto activo o sus derivados monofosfato, difosfato y/o trifosfato en el contenedor. Después, el contenedor se agita a mano para liberar el material lipídico de los lados del contenedor y dispersar los agregados lipídicos, de esta manera se forma la suspensión liposomal.

En una modalidad, el medicamento para usar es una píldora, comprimido, o cualquier otro vehículo de suministro de fármaco oral formulado conjuntamente que incluye uno o más de los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción, y que incluye opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción pueden formularse conjuntamente con ATRIPLA® (efavirenz 600 mg/emtricitabina [(-)-FTC]200 mg/fumarato de tenofovir disoproxilo 300 mg), y, opcionalmente, con un nRTI de timidina tal como AZT y un nRTI de guanina (o un compuesto tal como DAPD que se desamina *in vivo* para formar un nRTI de guanina, en este caso, DXG). Debido a que efavirenz es un NNRTI, tenofovir es un nRTI de adenina, (-)-FTC es un nRTI de citosina y AZT es un nRTI de timidina, y DAPD se desamina *in vivo* para formar DXG (un nRTI de guanina), la combinación de los compuestos formulados conjuntamente proporcionará, además de los inhibidores de JAK, las cuatro bases (ACTG) más un agente adicional capaz de interactuar con el HIV en un mecanismo diferente.

## Formulaciones de liberación controlada

- El campo de los polímeros biodegradables se ha desarrollado rápidamente desde que se informó la síntesis y la biodegradabilidad del ácido poliláctico por Kulkarni y otros, en 1966 ("Polylactic acid for surgical implants", Arch. Surg., 93:839). Los ejemplos de otros polímeros que se han informado como útiles como material de matriz para dispositivos de suministro incluyen polianhídridos, poliésteres tales como poliglicólidos y poliláctido-co-glicólidos, ácidos poliamino tales como polilisina, polímeros y copolímeros de óxido de polietileno, óxido de polietileno terminado en acrílico, poliamidas, poliuretanos, poliortoésteres, poliacrilonitrilos y polifosfazenos. Ver, por ejemplo, las Patente de Estados Unidos. núms. 4,891,225 y 4,906,474 de Langer (polianhídridos), la Patente de Estados Unidos. núm. 4,767,628 de Hutchinson (poliláctido, ácido poliláctido-co-glicólido), y la Patente de Estados Unidos. núm. 4,530,840 de Tice, y otros (poliláctido, poliglicólido y copolímeros). Ver también la Patente de Estados Unidos. núm. 5,626,863 de Hubbell, y otros que describe hidrogeles biodegradables fotopolimerizables como materiales de contacto con tejidos y portadores de liberación controlada (hidrogeles de macrómeros polimerizados y reticulados que comprenden oligómeros hidrófilos que tienen extensiones monoméricas u oligoméricas biodegradables, que son monómeros u oligómeros con extremos protegidos capaces de polimerizarse y reticularse); y el documento PCT WO 97/05185 presentado por Focal, Inc. dirigidos a hidrogeles biodegradables multibloque para usar como agentes de liberación controlada para el suministro de fármacos y agentes de tratamiento de tejidos.
- Los materiales degradables de origen biológico se conocen bien, por ejemplo, gelatina reticulada. El ácido hialurónico se ha reticulado y usado como un polímero de hinchamiento degradable para aplicaciones biomédicas (Patente de Estados Unidos núm. 4,957,744 de Della Valle y otros; (1991) "Surface modification of polymeric biomaterials for reduced thrombogenicity", Polym. Mater. Sci. Eng., 62:731 735]).
- Actualmente, muchos sistemas de dispersión se usan como, o se exploran para usar como, portadores de sustancias, particularmente compuestos biológicamente activos. Los sistemas de dispersión usados para formulaciones farmacéuticas y cosméticas pueden categorizarse como suspensiones o emulsiones. Las suspensiones se definen como partículas sólidas que varían en tamaño de unos pocos nanómetros hasta cientos de micras, dispersas en un medio líquido mediante el uso de agentes de suspensión. Las partículas sólidas incluyen microesferas, microcápsulas y nanoesferas. Las emulsiones se definen como dispersiones de un líquido en otro, estabilizadas por una película interfacial de emulsionantes tales como surfactantes y lípidos. Las formulaciones de emulsión incluyen agua en aceite y emulsiones de aceite en agua, emulsiones múltiples, microemulsiones, microgotas y liposomas. Las microgotas son vesículas lipídicas unilamelares que consisten en una capa lipídica esférica con una fase de aceite en su interior, como se define en las Patentes de Estados Unidos. núms. 4,622,219 y 4,725,442 asignadas a Haynes. Los liposomas son vesículas de fosfolípidos preparadas mediante la mezcla de lípidos polares insolubles en agua con una solución acuosa. La entropía desfavorable causada por la mezcla del lípido insoluble en el agua produce un ensamble altamente ordenado de membranas de fosfolípido cerradas concéntricas con solución acuosa atrapada.
- La Patente de Estados Unidos. núm. 4,938,763 de Dunn, y otros, describe un método para formar un implante in situ mediante la disolución de un polímero termoplástico no reactivo, insoluble en agua en un solvente biocompatible, soluble en agua para formar un líquido, colocar el líquido dentro del cuerpo y permitir que el solvente se disipe para producir un implante sólido. La solución de polímero puede colocarse en el cuerpo mediante una jeringa. El implante puede asumir la forma de su cavidad circundante. En una modalidad alternativa, el implante se forma a partir de polímeros oligoméricos líquidos reactivos que no contienen solvente y que se curan en el lugar para formar sólidos, generalmente con la adición de un catalizador de curado.
- Un número de patentes describen sistemas de suministro de fármacos que pueden usarse para administrar la combinación de los agentes antivirales nucleosídicos de timidina y los que no son de timidina, o profármacos de estos. La Patente de Estados Unidos núm. 5,749,847 describe un método para el suministro de nucleótidos a organismos mediante electroporación. La Patente de Estados Unidos núm. 5,718,921 describe microesferas que comprenden polímero y fármaco disperso dentro de las mismas. La Patente de Estados Unidos núm. 5,629,009 describe un sistema de suministro para la liberación controlada de factores bioactivos. La Patente de Estados Unidos núm. 5,578,325 describe nanopartículas y micropartículas de copolímeros multibloque hidrófilos e hidrófobos no lineales. La Patente de Estados Unidos núm. 5,545,409 describe un sistema de suministro para la liberación controlada de factores bioactivos. La Patente de Estados Unidos núm. 5,494,682 describe microcápsulas poliméricas reticuladas iónicamente.
- La Patente de Estados Unidos núm. 5,728,402 de Andrx Pharmaceuticals, Inc. describe una formulación de liberación controlada que incluye una fase interna que comprende el fármaco activo, su sal o profármaco, mezclado con un agente que forma el hidrogel, y una fase externa que comprende un recubrimiento que resiste la disolución en el estómago. Las Patentes de Estados Unidos núms 5,736,159 y 5,558,879 de Andrx Pharmaceuticals, Inc. describen una formulación de liberación controlada para fármacos con poca solubilidad en agua en la que se forma un pasaje in situ. La Patente de Estados Unidos núm. 5,567,441 de Andrx Pharmaceuticals, Inc. describe una formulación de liberación controlada una vez al día. La Patente de Estados Unidos núm. 5,508,040 describe un sistema de suministro de fármacos pulsátil multiparticulado. La Patente de

Estados Unidos núm. 5,472,708 describe un sistema de suministro de fármacos pulsátil basado en partículas. La Patente de Estados Unidos núm. 5,458,888 describe una formulación de comprimido de liberación controlada que puede fabricarse mediante el uso de una mezcla que tiene una fase interna que contiene el fármaco y una fase externa que comprende un polímero de polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso de 3000 a 10 000. La Patente de Estados Unidos núm. 5,419,917 describe métodos para la modificación de la velocidad de liberación de un fármaco en forma de hidrogel que se basa en el uso de una cantidad eficaz de un compuesto ionizable farmacéuticamente aceptable que es capaz de proporcionar una velocidad de liberación de fármaco sustancialmente de orden cero desde el hidrogel. La Patente de Estados Unidos núm. 5,458,888 describe una formulación de comprimido de liberación controlada.

La Patente de Estados Unidos núm. 5,641,745 de Elan Corporation, plc describe una formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende el fármaco activo en un polímero biodegradable para formar microesferas o nanoesferas. El polímero biodegradable es adecuadamente poli-D,L-lactida o una mezcla de poli-D,L-lactida y poli-D,L-lactida-co-glicólido. La Patente de Estados Unidos núm. 5,616,345 de Elan Corporation plc describe una formulación de absorción controlada para la administración una vez al día que incluye el compuesto activo en asociación con un ácido orgánico, y una membrana multicapa que rodea el núcleo y que contiene una proporción importante de un polímero sintético insoluble en agua, que forma película, farmacéuticamente aceptable y una proporción menor de un polímero sintético soluble en agua, que forma película, farmacéuticamente aceptable. La Patente de Estados Unidos núm. 5,641,515 describe una formulación de liberación controlada basada en nanopartículas biodegradables. La Patente de Estados Unidos núm. 5,637,320 describe una formulación de absorción controlada para la administración una vez al día. Las Patentes de Estados Unidos núms. 5,580,580 y 5,540,938 se dirigen a formulaciones y sus usos en el tratamiento de enfermedades neurológicas. La Patente de Estados Unidos núm. 5,533,995 se dirige a un dispositivo transdérmico pasivo con suministro controlado de fármacos. La Patente de Estados Unidos núm. 5,505,962 describe una formulación farmacéutica de liberación controlada.

#### Formulaciones de profármacos

Cualquiera de los inhibidores de JAK, nucleosídicos u otros compuestos descritos en la presente descripción que contienen una función hidroxilo o amina pueden administrarse como un profármaco de nucleótido para aumentar la actividad, biodisponibilidad, estabilidad o alterar de cualquier otra manera las propiedades del nucleósido. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada. Se conocen varios ligandos de profármacos nucleotídicos. En general, la alquilación, acilación u otra modificación lipófila del grupo hidroxilo del compuesto o del mono, di o trifosfato del nucleósido aumentará la estabilidad del nucleótido. Los ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más hidrógenos en la porción fosfato o hidroxilo son alquilo, arilo, esteroides, carbohidratos, que incluyen azúcares, 1,2-diacilglicerol y alcoholes. Muchos se describen en R. Jones y N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27 (1995) 1 17. Cualquiera de estos puede usarse en combinación con los nucleósidos u otros compuestos descritos para lograr un efecto deseado.

El nucleósido activo u otro compuesto que contiene hidroxilo puede proporcionarse, además, como un lípido de éter (y particularmente un lípido de éter 5' para un nucleósido), como se describe en las siguientes referencias, Kucera, L. S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E. K., D. L. W., y C. Piantadosi. 1990. "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation". *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 6:491 501; Piantadosi, C., J. Marasco C. J., S. L. Morris-Natschke, K. L. Meyer, F. Gumus, J. R. Surlis, K. S. Ishaq, L. S. Kucera, N. Iyer, C. A. Wallen, S. Piantadosi, y E. J. Modest. 1991. "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity". *J. Med. Chem.* 34:1408.1414; Hostetter, K. Y., D. D. Richman, D. A. Carson, L. M. Stuhmiller, G. M. T. van Wijk, y H. van den Bosch. 1992. "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3'-deoxythymidine". *Antimicrob. Agents Chemother.* 36:2025.2029; Hostetter, K. Y., L. M. Stuhmiller, H. B. Lenting, H. van den Bosch, y D. D. Richman, 1990. "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides". *J. Biol. Chem.* 265:61127.

Los ejemplos no limitantes de patentes de Estados Unidos que describen sustituyentes lipófilos adecuados que pueden incorporarse covalentemente en el nucleósido u otro compuesto que contiene hidroxilo o amina, preferentemente en la posición 5'-OH del nucleósido o preparaciones lipófilas, incluyen la Patente de Estados Unidos núm. 5,149,794 (22 de septiembre de 1992, Yatvin y otros); la Patente de Estados Unidos Núm. 5,194,654 (16 de marzo de 1993, Hostetter y otros); la Patente de Estados Unidos núm. 5,223,263 (29 de junio de 1993, Hostetter y otros); la Patente de Estados Unidos núm. 5,256,641 (26 de octubre de 1993, Yatvin y otros); la Patente de Estados Unidos núm. 5,411,947 (2 de mayo de 1995, Hostetter y otros); la Patente de Estados Unidos núm. 5,463,092 (31 de octubre de 1995, Hostetter y otros); la Patente de Estados Unidos núm. 5,543,389 (6 de agosto de 1996, Yatvin y otros); la Patente de Estados Unidos núm. 5,543,390 (6 de agosto de 1996, Yatvin y otros); la Patente de Estados Unidos núm. 5,543,391 (6 de agosto de 1996, Yatvin y otros); y la Patente de Estados Unidos núm. 5,554,728 (10 de septiembre de 1996; Basava y otros), las solicitudes de patentes extranjeras que describen sustituyentes lipófilos que pueden unirse a los nucleósidos de la presente

invención, o preparaciones lipófilas, incluyen los documentos WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 93917054.4, y WO 91/19721.

- Los ejemplos no limitantes de los profármacos nucleotídicos se describen en las siguientes referencias: Ho, D. H. W. (1973) "Distribution of Kinase and deaminase of 1 $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosine in tissues of man and mouse". *Cancer Res.* 33, 2816 2820; Holy, A. (1993) Isopolar phosphorous-modified nucleotide analogues", En: De Clercq (Ed.), *Advances in Antiviral Drug Design*, Vol. I, JAI Press, pp. 179 231; Hong, C. I., Nechaev, A., y West, C. R. (1979a) "Synthesis and antitumor activity of 1 $\beta$ -D-arabino-furanosylcytosine conjugates of cortisol and cortisone". *Biochem. Biophys. Rs. Commun.* 88, 1223 1229; Hong, C. I., Nechaev, A., Kirisits, A. J. Buchheit, D. J. y West, C. R. (1980) "Nucleoside conjugates as potential antitumor agents. 3. Synthesis and antitumor activity of 1-( $\beta$ -D-arabinofuranosyl)cytosine conjugates of corticosteroids and selected lipophilic alcohols". *J. Med. Chem.* 28, 171 177; Hosteller, K. Y., Stuhmiller, L. M., Lenting, H. B. M. van den Bosch, H. y Richman J Biol. Chem. 265, 6112 6117; Hosteller, K. Y., Carson, D. A. y Richman, D. D. (1991); "Phosphatidylazidothymidine: mechanism of antiretroviral action in CEM cells". *J. Biol Chem.* 266, 11714 11717; Hosteller, K. Y., Korba, B. Sridhar, C., Gardener, M. (1994a) "Antiviral activity of phosphatidyl-dideoxycytidine in hepatitis B-infected cells and enhanced hepatic uptake in mice". *Antiviral Res.* 24, 59 67; Hosteller, K. Y., Richman, D. D., Sridhar, C. N. Felgner, P. L. Felgner, J., Ricci, J., Gardener, M. F. Selleseth, D. W. y Ellis, M. N. (1994b) "Phosphatidylazidothymidine and phosphatidyl-ddC: Assessment of uptake in mouse lymphoid tissues and antiviral activities in human immunodeficiency virus-infected cells and in rauscher leukemia virus-infected mice". *Antimicrobial Agents Chemother.* 38, 2792 2797; Hunston, R. N., Jones, A. A. McGuigan, C., Walker, R. T., Balzarini, J., y DeClercq, E. (1984) "Synthesis and biological properties of some cyclic phosphotriesters derived from 2'-deoxy-5-fluorouridine". *J. Med. Chem.* 27,440 444; Ji, Y. H., Moog, C., Schmitt, G., Bischoff, P. y Luu, B. (1990); "Monophosphoric acid esters of 7- $\beta$ -hydroxycholesterol and of pyrimidine nucleoside as potential antitumor agents: synthesis and preliminary evaluation of antitumor activity". *J. Med. Chem.* 33 2264 2270; Jones, A. S., McGuigan, C., Walker, R. T., Balzarini, J. y DeClercq, E. (1984) "Synthesis, properties, and biological activity of some nucleoside cyclic phosphoramidates". *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1471 1474; Juodka, B. A. y Smart, J. (1974) "Synthesis of diribonucleoside phosph (P.fwdarw.N) amino acid derivatives". *Coll. Czech. Chem. Comm.* 39, 363 968; Kataoka, S., Imai, J., Yamaji, N., Kato, M., Saito, M., Kawada, T. e Imai, S. (1989) "Alkylated cAMP derivatives; selective synthesis and biological activities". *Nucleic Acids Res. Sym. Ser.* 21, 1 2; Kataoka, S., Uchida, "(cAMP) benzyl and methyl triesters". *Heterocycles* 32, 1351 1356; Kinchington, D., Harvey, J. J., O'Connor, T. J., Jones, B. C. N. M., Devine, K. G., Taylor-Robinson D., Jeffries, D. J. y McGuigan, C. (1992) "Comparison of antiviral effects of zidovudine phosphoramidate and phosphorodiamidate derivatives against HIV and ULV in vitro". *Antiviral Chem. Chemother.* 3, 107 112; Kodama, K., Morozumi, M., Saithoh, K. I., Kuninaka, H., Yosino, H. y Saneyoshi, M. (1989) "Antitumor activity and pharmacology of 1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosine -5'-stearylphosphate; an orally active derivative of 1- $\beta$ -Darabinofuranosylcytosine". *Jpn. J. Cancer Res.* 80, 679 685; Kory, M. y Engels, J. (1979) "The effects of adenosine- and guanosine 3',5' phosphoric and acid benzyl esters on guinea-pig ventricular myocardium". *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 310, 103 111; Kumar, A., Goe, P. L., Jones, A. S. Walker, R. T. Balzarini, J. y DeClercq, E. (1990) "Synthesis and biological evaluation of some cyclic phosphoramidate nucleoside derivatives". *J. Med. Chem.* 33, 2368 2375; LeBec, C., y Huynh-Dinh, T. (1991) "Synthesis of lipophilic phosphate triester derivatives of 5-fluorouridine an arabinocytidine as anticancer prodrugs". *Tetrahedron Lett.* 32, 6553 6556; Lichtenstein, J., Barner, H. D. y Cohen, S. S. (1960) "The metabolism of exogenously supplied nucleotides by *Escherichia coli*". *J. Biol. Chem.* 235, 457 465; Luchty, J., Von Daeniken, A., Friederich, J. Manthey, B., Zweifel, J., Schlatter, C. y Benn, M. H. (1981) "Synthesis and toxicological properties of three naturally occurring cyanoepithioalkanes". *Mitt. Geg. Lebensmittelunters. Hyg.* 72, 131 133 (*Chem. Abstr.* 95, 127093); McGigan, C. Tollerfield, S. M. y Riley, P. a. (1989) "Synthesis and biological evaluation of some phosphate triester derivatives of the anti-viral drug Ara". *Nucleic Acids Res.* 17, 6065 6075; McGuigan, C., Devine, K. G., O'Connor, T. J., Galpin, S. A., Jeffries, D. J. y Kinchington, D. (1990a) "Synthesis and evaluation of some novel phosphoramidate derivatives of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) as anti-HIV compounds". *Antiviral Chem. Chemother.* 1 107 113; McGuigan, C., O'Connor, T. J., Nicholls, S. R. Nickson, C. y Kinchington, D. (1990b) "Synthesis and anti-HIV activity of some novel substituted dialkyl phosphate derivatives of AZT and ddCyd". *Antiviral Chem. Chemother.* 1, 355 360; McGuigan, C., Nicholls, S. R., O'Connor, T. J., y Kinchington, D. (1990c) "Synthesis of some novel dialkyl phosphate derivative of 3'-modified nucleosides as potential anti-AIDS drugs". *Antiviral Chem. Chemother.* 1, 25 33; McGuigan, C., Devin, K. G., O'Connor, T. J., y Kinchington, D. (1991) "Synthesis and anti-HIV activity of some haloalkyl phosphoramidate derivatives of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT); potent activity of the trichloroethyl methoxyalaninyl compound". *Antiviral Res.* 15, 255 263; McGuigan, C., Pathirana, R. N., Balzarini, J. y DeClercq, E. (1993b) "Intracellular delivery of bioactive AZT nucleotides by aryl phosphate derivatives of AZT". *J. Med. Chem.* 36, 1048 1052.
- Los derivados alquil hidrógeno fosfato del agente anti-VIH AZT pueden ser menos tóxicos que el análogo de nucleósido original. *Antiviral Chem. Chemother.* 5, 271 277; Meyer, R. B., Jr., Shuman, D. A. y Robins, R. K. (1973) "Synthesis of purine nucleoside 3',5'-cyclic phosphoramidates". *Tetrahedron Lett.* 269 272; Nagyvary, J. Gohil, R. N., Kirchner, C. R. y Stevens, J. D. (1973) "Studies on neutral esters of cyclic AMP", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 55, 1072 1077; Namane, A. Gouyette, C., Fillion, M. P., Fillion, G. y Huynh-Dinh, T. (1992) "Improved brain delivery of AZT using a glycosyl phosphotriester prodrug". *J. Med. Chem.* 35, 3039 3044; Nargeot, J. Nerbonne, J. M. Engels, J. y Leser, H. A. (1983) *Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80, 2395 2399; Nelson, K.

- A., Bentrude, W. G. Stser, W. N. y Hutchinson, J. P. (1987) "The question of chair-twist equilibria for the phosphate rings of nucleoside cyclic 3',5'-monophosphates. <sup>1</sup>H NMR and x-ray crystallographic study of the diastereomers of thymidine phenyl cyclic 3',5'-monophosphate". *J. Am. Chem. Soc.* 109, 4058 4064; Nerbonne, J. M., Richard, S., Nargeot, J. y Lester, H. A. (1984) "New photoactivatable cyclic nucleotides produce intracellular jumps in cyclic AMP and cyclic GMP concentrations". *Nature* 301, 74 76; Neumann, J. M., Hervé, M., Debouzy, J. C., Guerra, F. I., Gouyette, C., Dupraz, B. y Huyny-Dinh, T. (1989) "Synthesis and transmembrane transport studies by NMR of a glucosyl phospholipid of thymidine". *J. Am. Chem. Soc.* 111, 4270 4277; Ohno, R., Tatsumi, N., Hirano, M., Imai, K., Mizoguchi, H., Nakamura, T., Kosaka, M., Takatsuki, K., Yamaya, T., Toyama K., Yoshida, T., Masaoka, T., Hashimoto, S., Ohshima, T., Kimura, I., Yamada, K. y Kimura, J. (1991) "Treatment of myelodysplastic syndromes with orally administered 1-β-D-arabinouranosylcytosine-5' stearylphosphate". *Oncology* 48, 451 455. Palomino, E., Kessle, D. y Horwitz, J. P. (1989) "A dihydropyridine carrier system for sustained delivery of 2',3' dideoxynucleosides to the brain". *J. Med. Chem.* 32, 22 625; Perkins, R. M., Barney, S. Wittrock, R., Clark, P. H., Levin, R. Lambert, D. M., Petteway, S. R., Serafinowska, H. T., Bailey, S. M., Jackson, S., Harnden, M. R. Ashton, R., Sutton, D., Harvey, J. J. y Brown, A. G. (1993) "Activity of BRL47923 and its oral prodrug, SB203657A against a rausher murine leukemia virus infection in mice". *Antiviral Res.* 20 (Supl. 1). 84; Piantadosi, C., Marasco, C. J., Jr., Norris-Natschke, S. L., Meyer, K. L., Gumus, F., Surlis, J. R., Ishaq, K. S., Kucera, L. S. Iyer, N., Wallen, C. A., Piantadosi, S. y Modest, E. J. (1991) "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity". *J. Med. Chem.* 34, 1408 1414; Pompon, A., Lefebvre, I., Imbach, J. L., Kahn, S. y Farquhar, D. (1994). "Decomposition pathways of the mono- and bis(pivaloyloxymethyl) esters of azidothymidine-5'-monophosphate in cell extract and in tissue culture medium; an application of the 'on-line ISRP-cleaning HPLC technique". *Antiviral Chem Chemother.* 5, 91 98; Postemark, T. (1974) "Cyclic AMP and cyclic GMP". *Annu. Rev. Pharmacol.* 14, 23 33; Prisbe, E. J., Martin, J. C. M., McGhee, D. P. C., Barker, M. F., Smee, D. F. Duke, A. E., Matthews, T. R. y Verheyden, J. P. J. (1986) "Synthesis and antiherpes virus activity of phosphate an phosphonate derivatives of 9-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]guanine". *J. Med. Chem.* 29, 671 675; Pucch, F., Gosselin, G., Lefebvre, I., Pompon, a., Aubertin, A. M. Dim, e Imbach, J. L. (1993) "Intracellular delivery of nucleoside monophosphate through a reductase-mediated activation process". *Antiviral Res.* 22, 155 174; Pugaeva, V. P., Klochkeva, S. I., Mashbits, F. D. y Eizengart, R. S. (1969). "Toxicological assessment and health standard ratings for ethylene sulfide in the industrial atmosphere". *Gig. Trf. Prof. Zabol.* 14, 47 48 (*Chem. Abstr.* 72, 212); Robins, R. K. (1984) "The potential of nucleotide analogs as inhibitors of Retro viruses and tumors". *Pharm. Res.* 11 18; Rosowsky, A., Kim. S. H., Ross y J. Wick, M. M. (1982) "Lipophilic 5'-(alkylphosphate) esters of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine and its N4-acyl and 2.2'-anhydro-3'-O-acyl derivatives as potential prodrugs". *J. Med. Chem.* 25, 171 178; Ross, W. (1961) "Increased sensitivity of the walker turnout towards aromatic nitrogen mustards carrying basic side chains following glucose pretreatment". *Biochem. Pharm.* 8, 235 240; Ryu, E. K., Ross, R. J. Matsushita, T., MacCoss, M., Hong, C. I. y West, C. R. (1982). "Phospholipid-nucleoside conjugates. 3. Synthesis and preliminary biological evaluation of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine 5'diphosphate [-], 2-diacylglycerols". *J. Med. Chem.* 25, 1322 1329; Saffhill, R. y Hume, W. J. (1986) "The degradation of 5-iododeoxyuridine and 5-bromoethoxyuridine by serum from different sources and its consequences for the use of these compounds for incorporation into DNA". *Chem. Biol. Interact.* 57, 347 355; Saneyoshi, M., Morozumi, M., Kodama, K., Machida, J., Kuninaka, A. y Yoshino, H. (1980) "Synthetic nucleosides and nucleotides. XVI. Synthesis and biological evaluations of a series of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine 5'-alkyl or arylphosphates". *Chem Pharm. Bull.* 28, 2915 2923; Sastry, J. K., Nehete, P. N., Khan, S., Nowak, B. J., Plunkett, W., Arlinghaus, R. B. y Farquhar, D. (1 992) "Membrane-permeable dideoxyuridine 5'-monophosphate analogue inhibits human immunodeficiency virus infection". *Mol. Pharmacol.* 41, 441 445; Shaw, J. P., Jones, R. J. Arimilli, M. N., Louie, M. S., Lee, W. A. y Cundy, K. C. (1994) "Oral bioavailability of PMEA from PMEA prodrugs in male Sprague-Dawley rats". 9th Annual AAPS Meeting. San Diego, Calif. (Resumen). Shuto, S., Ueda, S., Imamura, S., Fukukawa, K. Matsuda, A. y Ueda, T. (1987) "A facile one-step synthesis of 5' phosphatidyl nucleosides by an enzymatic two-phase reaction". *Tetrahedron Lett.* 28, 199 202; Shuto, S. Itoh, H., Ueda, S., Imamura, S., Kukukawa, K., Tsujino, M., Matsuda, A. y Ueda, T. (1988) *Pharm. Bull.* 36, 209 217. Un ejemplo de un grupo de fármaco de fosfato útil es el grupo S-acil-2-ioetilo, también denominado "SATE".

#### V. Métodos de tratamiento (que no se incluyen dentro de la invención reivindicada)

- Las composiciones descritas en la presente descripción pueden usarse para tratar a pacientes infectados con HIV-1 y HIV-2, para prevenir una infección por HIV-1 y HIV-2, o para erradicar una infección por HIV-1 o HIV-2. Tales tratamientos no se incluyen dentro de la invención reivindicada.

Cuando el tratamiento implica la coadministración de los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción y agentes antivirales nucleosídicos y/o agentes antivirales nucleosídicos que no son timidina, el HIV-1 o HIV-2 puede haber desarrollado una o más mutaciones, tales como la mutación M184V, K65R o TAMS. En tal caso, el segundo agente se seleccionará idealmente para que sea activo contra el HIV-1 o el HIV-2 que tiene estas mutaciones. Los métodos para seleccionar la terapia antirretroviral apropiada para pacientes con diversas mutaciones en su HIV-1 o HIV-2 son conocidos por los expertos en la técnica.

- Cuando el tratamiento implica la coadministración de un agente antiviral nucleosídico de adenina, citosina, timidina y guanina, así como también el(los) agente(s) antiviral(es) adicional(es), lo ideal es que la

administración sea a un paciente que aún no ha desarrollado ninguna resistencia a estos agentes antivirales o que ha estado fuera de la terapia durante al menos tres meses. En ese caso, puede ser posible curar realmente a un paciente infectado si la terapia puede tratar sustancialmente a todo el virus, sustancialmente en todas partes donde este reside en el paciente. Sin embargo, incluso en el caso de una infección por un virus resistente, la terapia combinada debe ser eficaz contra todas las cepas virales resistentes conocidas, porque hay al menos un agente capaz de inhibir tal virus en esta terapia combinada, y porque los inhibidores de JAK no funcionan de la misma manera que los NRTI, NNRTI, inhibidores de proteasa, inhibidores de entrada, inhibidores de integrasa convencionales, y por lo tanto siguen siendo eficaces contra cepas que han mutado después de la exposición a estos agentes.

Los compuestos pueden usarse de diferentes maneras para tratar o prevenir el HIV y, en un aspecto, para curar una infección por HIV. En un aspecto, se usa una combinación de un inhibidor de JAK como se describió en la presente descripción, un agente de eliminación de macrófagos (por ejemplo, liposomas cargados con clodronato, cloruro de gadolinio (GdCl)), más terapia de HAART. La estrategia implica reducir las cargas virales con HAART tradicional y la terapia con el inhibidor de JAK. Después, los macrófagos se eliminan sistémicamente (típicamente sin discriminación entre macrófagos infectados y no infectados). La terapia con HAART e inhibidores de JAK se mantendría durante la eliminación de macrófagos. Después, se suspende el tratamiento con el agente de eliminación de macrófagos, mientras que se mantiene el tratamiento con la HAART y el inhibidor de JAK.

En un caso de este aspecto, se suspende la HAART, mientras se mantiene la terapia con inhibidores de JAK, opcionalmente mientras se monitorea el rebote viral.

En otro caso de este aspecto, tanto la HAART como la terapia con inhibidores de JAK se suspenden, opcionalmente mientras se monitorea el rebote viral.

En otro aspecto, las cargas virales se reducen con HAART tradicional + inhibidores de JAK, específicamente uno o ambos de Tofacitinib y Jakafi, como se describió en la presente descripción. Después, los macrófagos se eliminan sistémicamente (típicamente sin discriminación entre macrófagos infectados y no infectados) con Boniva o Fosamax (ambos de estos fármacos son agentes potentes de eliminación de macrófagos). La terapia con HAART + inhibidor de JAK se mantiene durante la eliminación de macrófagos. Después, se suspende el tratamiento con el agente de eliminación de macrófagos, mientras que se mantiene el tratamiento con la HAART y el inhibidor de JAK.

En un caso de este aspecto, se suspende la HAART, mientras que se mantiene la terapia con inhibidor de JAK con uno o ambos de Tofacitinib y Jakafi, opcionalmente mientras se monitorea el rebote viral.

En otro caso de este aspecto, tanto la terapia con HAART como la terapia con inhibidores de JAK, con uno o ambos de Tofacitinib y Jakafi, se suspenden opcionalmente mientras se monitorea el rebote viral.

En otro aspecto, se usa una combinación de un inhibidor de la histona deacetilasa (inhibidor de HDAC) o interleucina 7 (IL-7) y HAART y un inhibidor de JAK. Una limitación asociada con el tratamiento del HIV es que, aunque no se entiende completamente cómo el HIV-1 evade la respuesta inmunitaria y establece la latencia en las células en reposo, se cree que una variedad de moléculas de señalización y factores de transcripción parecen desempeñar un papel, y por lo tanto ofrecen dianas potenciales para la intervención. Por lo tanto, en este aspecto, la IL-7 se usa para conferir la reactivación de las células en reposo, para eliminar eficazmente el HIV-1 de su escondite, y los inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) se usan para conferir la reactivación mediante la regulación positiva de los genes pro-HIV, para inducir eficazmente el virus a salir de las células previamente en reposo. De esta manera, se erradica el HIV latente. Un ejemplo de un agente de reactivación que podría usarse de esta manera es panobinostat, que se describe, por ejemplo, en Lewin, y otros, "HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials?" AIDS:24 Abril 2011. Los inhibidores de HDAC representativos incluyen Vorinostat, Romidepsina (nombre comercial Istodax), Panobinostat (LBH589), ácido valproico (que incluye valproato de Mg y otras formas de sales), Belinostat (PXD101), Mocetinostat (MGCD0103), PCI-24781, Entinostat (MS-275), SB939, Resminostat (4SC-201), Givinostat (ITF2357), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, sulforafano, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), BML-210, M344, CI-994, CI-994 (Tacedinalina); BML-210; M344; MGCD0103 (Mocetinostat); y Tubastatin A. Los inhibidores de HDAC adicionales se describen en la Patente de Estados Unidos núm. 7,399,787.

La estrategia implica reducir las cargas virales con HAART tradicional y la terapia con el inhibidor de JAK. Después, el paciente se trata con un agente de reactivación (como se define en Lewin y otros, *supra*), tal como panobinostat.

En un caso de este aspecto, tanto la terapia con HAART como la terapia con inhibidor de JAK se mantienen durante la reactivación, y en otro aspecto de esta modalidad, la terapia con HAART, pero no con el inhibidor de JAK, se mantiene durante la reactivación.

Después, se suspende el tratamiento con el agente de reactivación, mientras se continúa el tratamiento con la HAART y uno o más inhibidores de JAK, tales como Tofacitinib y Jakafi como se definió en la presente descripción.

5 En un caso de este aspecto, se suspende la HAART, mientras se mantiene la terapia con inhibidores de JAK, opcionalmente mientras se monitorea el rebote viral.

En otro caso de este aspecto, tanto la HAART como la terapia con inhibidores de JAK se suspenden, opcionalmente mientras se monitorea el rebote viral.

10 En otro aspecto, los inhibidores de JAK se administran a un paciente antes, durante o después de la administración de una vacuna y/o un inmunoestimulante. El uso de inmunoestimulantes puede proporcionar un régimen antirretroviral óptimo. Los tratamientos inmunoestimuladores incluyen terapias de dos clases funcionales: 1) agentes que se dirigen a células que se replican activamente y 2) agentes que activan células infectadas latentemente.

15 Además de los inhibidores de JAK y los agentes inmunomoduladores, también se proporciona HAART. Los inhibidores de JAK, con HAART administrado conjuntamente, pueden suprimir el virus a niveles indetectables o prácticamente indetectables. La adición de una terapia inmunomoduladora que se dirige específicamente a los reservorios virales puede, idealmente, conducir a una cura, o al menos eliminar el virus de uno o más reservorios virales.

#### Inmunoestimulantes

25 El término "inmunoestimulante" se usa en la presente descripción para describir una sustancia que provoca, aumenta y/o prolonga una respuesta inmunitaria a un antígeno. Si bien la presente solicitud distingue entre un "antígeno" y un "inmunoestimulante", se debe señalar que esto es meramente por razones de claridad y facilidad de descripción. Debe entenderse que, el inmunoestimulante podría tener, y en muchos casos preferentemente tiene, potencial antigénico en sí mismo.

30 Los agentes inmunomoduladores modulan el sistema inmunitario y, como se usa en la presente descripción, los inmunoestimulantes también se denominan agentes inmunomoduladores, donde se entiende que la modulación deseada es estimular el sistema inmunitario.

35 Existen dos categorías principales de inmunoestimulantes, específicos y no específicos. Los inmunoestimulantes específicos proporcionan especificidad antigénica en la respuesta inmunitaria, tales como vacunas o cualquier antígeno, y los inmunoestimulantes no específicos actúan independientemente de la especificidad antigénica para aumentar la respuesta inmunitaria de otro antígeno o estimulan los componentes del sistema inmunitario sin especificidad antigénica, tales como adyuvantes e inmunoestimuladores no

40 específicos. Los ejemplos de inmunoestimulantes incluyen levamisol, talidomida, lepra nodosa eritematosa, BCG, citocinas tales como interleucinas o interferones, que incluyen citocinas recombinantes e interleucina 2 (aldeslukina), 3D-MPL, QS21, CpG ODN 7909, miltefosina, fármacos anti-PD-1 o dirigidos a PD-1, y ácido (DCA, un estimulador de macrófagos), imiquimod y resiquimod (que activan células inmunitarias a través del receptor tipo toll 7), compuestos de cloroóxígeno tales como tetraclorodecaóxido (TCDO), anticuerpos agonistas de CD40, CD40L soluble, agonistas de 4-1BB:4-1BBL, agonistas de OX40, agonistas de TLR, porciones que eliminan los linfocitos T reguladores, arabinitol-ceramida, glicerol-ceramida, 6-desoxi y 6-sulfono-mio-inositolceramida, agonistas de iNKT, agonistas de TLR.

50 WF 10 [Immunokine, MacroKine] es una dilución 1:10 de tetraclorodecaóxido (TCDO) formulado para inyección intravenosa. WF 10 se dirige específicamente a los macrófagos y modula la regulación positiva de respuestas inmunitarias relacionada con la enfermedad *in vivo*.

55 3D-MPL es un inmunoestimulante derivado del lipopolisacárido (LPS) de la bacteria Gram negativa Salmonella minnesota. El MPL se ha desacilado y carece de un grupo fosfato en la porción de lípido A. Este tratamiento químico reduce drásticamente la toxicidad mientras conserva las propiedades inmunoestimulantes (Ribi, 1986). Ribi Immunochemistry produce y suministra MPL a GSK-Biologicals.

60 QS21: es una molécula de saponina natural que se extrae de la corteza del árbol sudamericano Quillaja saponaria Molina. Una técnica de purificación desarrollada para separar las saponinas individuales de los extractos crudos de la corteza, permitió el aislamiento de la saponina particular, QS21, que es un glucósido de triterpeno que demuestra una actividad adyuvante más fuerte y una toxicidad más baja en comparación con el componente original. Se ha demostrado que QS21 activa los CTL restringidos por MHC de clase I a varios subunidades de Ag, así como también estimula la proliferación linfocítica específica de Ag (Kensil, 1992). Aquila (formalmente Cambridge Biotech Corporation) produce y suministra QS21 a GSK-Biologicals.

65

El CpG ODN 7909 es un oligodesoxinucleótido (ODN) de fosforotioato sintético de una sola hebra de 24 bases de longitud. Su secuencia base, que es 5'-TCGTCGTTTTG-TCGTTTTGTCGTT-3', se ha optimizado para la estimulación del sistema inmunitario humano. Se conoce que el ADN de CpG o el ODN sintético que contiene motivos de CpG activan las células dendríticas, los monocitos y los macrófagos para secretar citocinas similares a TH1 e inducir respuestas de linfocitos T de tipo TH1, que incluye la generación de linfocitos T citotóxicos, estimulan las células NK para secretar IFN $\gamma$  y aumentar su actividad lítica, también activan las células B para proliferar (Krieg A y otros, 1995 Nature 374: 546, Chu R et al. 1997 J. Exp. Med. 186: 1623). El CpG 7909 no es antisentido de ninguna secuencia conocida del genoma humano. El CpG 7909 es un adyuvante patentado desarrollado y producido en nombre de Coley Pharmaceutical Group, Inc., Mass., Estados Unidos.

#### Agonistas de iNKT

Un subconjunto de linfocitos T conocido como células iNKT (linfocitos T naturales asesinos invariantes) se define por su expresión de un repertorio de TCR restringido, que consiste en una cadena V- $\alpha$ -14-J- $\alpha$ -18 o V- $\alpha$ -24-J- $\alpha$ -18- $\alpha$  canónica en ratones y humanos, respectivamente. Las células iNKT reconocen y se activan en respuesta a lípidos antigénicos propios o extraños presentados por moléculas CD1d no polimórficas que se expresan en la superficie de las APC. Las células iNKT se activan en respuesta a una variedad de infecciones y durante enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Las células iNKT proporcionan un medio para vincular y coordinar las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, ya que su estimulación puede inducir la activación aguas abajo de DC, células NK, linfocitos B y T. Se ha demostrado *in vitro* que las células iNKT estimulan la proliferación de linfocitos B y la producción de anticuerpos.

Las células NKT pueden activarse por alfa-galactosil-ceramida (alfa-GalCer) o su análogo sintético KRN 7000 (U.S. 2003/0157135). El alfa-GalCer puede estimular la actividad de NK y la producción de citocinas por parte de las células NKT (U.S. 2003/0157135). El alfa-GalCer y las glicosilceramidas relacionadas no solo funcionan como antígenos, sino que también pueden usarse como adyuvantes solubles capaces de mejorar y/o extender la duración de las respuestas inmunitarias protectoras inducidas por otros antígenos.

Por lo tanto, el inmunoestimulante puede ser un agonista de células iNKT. El agonista puede ser un agonista exógeno o endógeno. Puede ser un agonista glucosídico (tal como alfa-galactosilceramida) o un agonista no glucosídico (tal como treitolceramida).

#### Lípidos o glicolípidos inmunoestimulantes

En algunos aspectos, el inmunoestimulante puede ser un lípido o un glicolípido. Los glicolípidos presentados por CD1 pueden agruparse en diferentes clases que incluyen, por ejemplo, diacilglicerolípidos, esfingolípidos, micolatos y fosfomicocétidos (Zajonc y Krenenberg, Current Opinion in Structural Biology, 2007, 17:521-529). Se conoce que los antígenos microbianos de micobacterias patógenas, tales como los monomicolatos de glucosa (GMM), manosil fosfomicocétidos y manósidos de fosfatidilinositol son ligandos potentes para los linfocitos T humanos cuando se presentan por moléculas CD1 del grupo I (Zajonc y Kronenberg, supra). El inmunoestimulante puede ser una glicosilceramida, por ejemplo alfa-galactosilceramida (KRN 7000, US2003/0157135) o un análogo de esta, tal como por ejemplo treitolceramida (IMM47) u otros agonistas de células iNKT no glucosídicos (como se describió en Silk y otros Cutting Edge J. Immunol, 2008). Se describen análogos adicionales que pueden usarse de acuerdo con la invención y los métodos para producir tales análogos en el documento WO2007/050668.

#### Agonistas de TLR

Los TLR intracelulares tales como los TLR 3, 7, 8 y 9 reconocen ácidos nucleicos. Como tal, los oligodeoxinucleótidos sintéticos (ODN) tales como el CpG agonista de TLR9 se han usado previamente como inmunoestimulantes. Estos inmunoestimulantes de TLR funcionan mediante un mecanismo diferente al que emplean los lípidos tales como alfaGalCer. Estos inmunoestimulantes activan directamente la célula que los toma, lo que culmina, por ejemplo, en la secreción de citocinas y quimiocinas que resultan en la estimulación adicional de las respuestas inmunitarias.

El patrón de expresión de TLR es específico para cada tipo de célula (Chiron y otros, 2009). La expresión de TLR en linfocitos B humanos se caracteriza por una alta expresión de TLR 1, 6, 7, 9 y 10, con el patrón de expresión que varía durante la diferenciación de los linfocitos B.

Los CpG ODN solubles se internalizan rápidamente por las células inmunitarias e interactúan con el TLR9 que está presente en las vesículas endocíticas. La activación celular por la mayoría de los miembros de la familia TLR (que incluye TLR9) implica una cascada de señalización que continúa a través del gen 88 de respuesta primaria de diferenciación mielóide (MYD88), interleucina-1 (IL-1), cinasa activada por receptor (IRAK) y factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) (TRAF6), y culmina en la activación de varios factores de transcripción, que incluyen el factor nuclear kappaB (NF-kappaB), la proteína de activación 1 (AP1), la proteína de unión a potenciador CCAAT (CEBP) y la proteína de unión a elementos de respuesta a AMPc

(CREB). Estos factores de transcripción regulan positivamente y directamente la expresión génica de citocinas/quimiocinas. Los linfocitos B y las células dendríticas plasmacitoides (pDC) son los principales tipos de células humanas que expresan TLR9 y responden directamente a la estimulación de CpG. La activación de estas células por ADN de CpG inicia una cascada inmunoestimuladora que culmina en la maduración, diferenciación y proliferación indirectas de células asesinas naturales (NK), linfocitos T y monocitos/macrófagos. En conjunto, estas células secretan citocinas y quimiocinas que crean un entorno inmunitario proinflamatorio (IL-1, IL-6, IL-18 y TNF) e inclinado a T.sub.H1 (interferón-gamma, IFN-gamma, e IL-12) (Klinman, 2004, Nature Reviews, 4:249).

Por lo tanto, en algunos aspectos el inmunoestimulante es un agonista de TLR. Por ejemplo, es un agonista de TLR endosómico, en particular un ácido nucleico, tal como por ejemplo ADN, ARN (ya sea de doble o de una sola hebra). El inmunoestimulante puede, por ejemplo, comprender un oligonucleótido de CpG o un ácido nucleico poli-U.

#### Saponinas

Las saponinas se enseñan en: Lacaille-Dubois, M y Wagner H. (1996. A review of the biological and pharmacological activities of saponins. *Phytomedicine* vol 2 pp 363-386). Las saponinas son glucósidos esteroides o triterpénicos ampliamente distribuidos en los reinos de plantas y animales marinos.

Las saponinas se conocen como adyuvantes en vacunas para la administración sistémica. La actividad adyuvante y hemolítica de las saponinas individuales se ha estudiado ampliamente en la técnica (Lacaille-Dubois y Wagner, supra). Por ejemplo, Quil A (derivado de la corteza del árbol sudamericano Quillaja Saponaria Molina), y fracciones de estos, se describen en la Patente de Estados Unidos. núm. 5,057,540 y "Saponins as vaccine adjuvants", Kensil, C. R., *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1996, 12 (1-2):1-55; y EP 0 362 279 B1. Las estructuras de partículas, denominadas Complejos de Estimulación Inmunitaria (ISCOMS), que comprenden Quil A o fracciones de este, se han usado en la fabricación de vacunas (Morein, B., EP 0 109 942 B1). Se ha informado que estas estructuras tienen actividad adyuvante (EP 0 109 942 B1; WO 96/11711). Las saponinas hemolíticas QS21 y QS17 (fracciones purificadas por HPLC de Quil A) se han descrito como adyuvantes sistémicos potentes, y el método de su producción se describe en la Patente de Estados Unidos. núm. 5,057,540 y en EP 0 362 279 B1. También se describe en estas referencias el uso de QS7 (una fracción no hemolítica de Quil-A) que actúa como un potente adyuvante para las vacunas sistémicas. El uso de QS21 se describe además en Kensil y otros. (1991. *J. Immunology* vol 146, 431-437). También se conocen combinaciones de QS21 y polisorbato o ciclodextrina (WO 99/10008). Los sistemas adyuvantes de partículas que comprenden fracciones de QuilA, tales como QS21 y QS7 se describen en los documentos WO 96/33739 y WO 96/11711.

Otras saponinas que se han usado en estudios de vacunación sistémica incluyen las derivadas de otras especies vegetales tales como Gypsophila y Saponaria (Bomford y otros, *Vaccine*, 10(9):572-577, 1992).

#### Citocinas

Las citocinas de tipo TH-1, por ejemplo, IFN-gamma, TNF-alfa, IL-2, IL-12, IL-18, tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunitarias mediadas por células a un antígeno administrado. Por el contrario, los altos niveles de citocinas de tipo Th2 (por ejemplo, IL4, IL-5, IL-6 e IL-10) tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunitarias humorales. La interleucina-18 (IL-18), también conocida como factor inductor de interferón-gamma (IFN $\gamma$ ), se ha descrito como una citocina pleiotrópica con efectos inmunomoduladores que estimula el propio sistema inmunitario del paciente contra la enfermedad. La IL-18 tiene varias actividades biológicas, que incluyen la capacidad de promover la diferenciación de linfocitos T CD4 vírgenes en células Th1, estimular células asesinas naturales (NK), células T asesinas naturales (NKT) e inducir la proliferación de linfocitos T activados, predominantemente linfocitos T citotóxicos (fenotipo CD8+) para secretar interferón gamma (IFN-gamma) (Okamura H. y otros 1998, *Adv. Immunol.* 70: 281-312). La IL-18 también media la muerte tumoral inducida por Fas, promueve la producción de IL-1a y GM-CSF, y tiene actividad antiangiogénica. También pueden usarse IFN- $\alpha$  2a, que incluye las versiones pegiladas de estos (Pegasys). También puede usarse interleucina-7 humana recombinante (r-hIL-7 / CYT107).

#### Vacunas

Como se usa en la presente descripción, "vacuna" incluye todas las vacunas profilácticas y terapéuticas. Una vacuna incluye un antígeno o derivado inmunogénico y un adyuvante. Como se usa en la presente descripción, las vacunas pueden ser cualquier vacuna que inhiba cualquiera de los virus descritos en la presente descripción, que incluye las vacunas anti-HIV que inhiben el HIV a través de cualquier mecanismo.

Cuando la vacuna es una vacuna anti-HIV, idealmente inhibe o detiene el ciclo de replicación del virión de HIV en cualquiera de las siguientes fases del ciclo del virión de HIV:

- Fase I. Estado libre
- Fase II. Unión
- Fase III. Penetración
- Fase IV. Desrecubrimiento
- 5 Fase V. Replicación
- Fase VI. Ensamblaje
- Fase VII. Liberación

10 Si bien muchas vacunas antivirales usan virus vivos, con respecto a las vacunas contra el HIV, no es conveniente usar virus vivo, debido al riesgo de infección. Sin embargo, se conoce que la eliminación del gen nef del HIV atenúa el virus. Desrosiers y sus asociados han demostrado que la vacunación de macacos con SIV con eliminación de nef protegió el reto de SIV de tipo silvestre (Daniels, M. D. y otros, Science 258:1938 (1992); Desrosiers, R. C., y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:6353 (1989)) y otros han demostrado que el gen nef es prescindible para la replicación del SIV y el HIV (Daniels, M. D. y otros, Science 258:1938 (1992); Gibbs, J. S., y otros, AIDS Res. and Human Retroviruses 10:343 (1994); Igarashi, T., y otros, J. Gen. Virol. 78:985 (1997); Kestler III, H. W., y otros, Cell 65:651 (1991)). Además, la eliminación del gen nef hace que el virus sea no patogénico en el hospedador normalmente susceptible (Daniels, M. D. y otros, Science 258:1938 (1992)).

20 En términos de antígenos, pueden usarse vacunas de subunidades (Cooney E L, y otros, Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1882-86; McElrath M J, y otros, J Infect Dis. 169: 41-47 (1994); Graham B S, y otros, J Infect Dis 166: 244-52 (1992); y Graham B S, y otros, J Infect Dis 167: 533-37 (1993)). Los antígenos derivados del HIV incluyen el antígeno gp120 de HIV-1, tat, nef, transcriptasa inversa, gag, gp120 y gp160, y varias dianas en pol. Un ejemplo de una vacuna contra el HIV es la vacuna terapéutica contra el HIV DermaVir, actualmente  
25 en estudios clínicos de fase II.

30 Las vacunas pueden contener adicionalmente diluyentes, adyuvantes y/o portadores adecuados. En algunos aspectos, las vacunas contienen un adyuvante que puede mejorar la inmunogenicidad de la vacuna *in vivo*. El adyuvante puede seleccionarse de muchos adyuvantes conocidos en la técnica, que incluyen la porción de lípido-A de endotoxina de bacterias gramnegativas, dimicolato de trehalosa de micobacterias, el fosfolípido de lisolecitina, bromuro de dimetildictadecilamonio (DDA), determinados polímeros de bloques de polioxipropileno-polioxietileno (POP-POE) lineales, hidróxido de aluminio y liposomas. Las vacunas pueden incluir, además, citocinas que se conocen por mejorar la respuesta inmunitaria, que incluyen GM-CSF, IL-2, IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN $\gamma$ .

35 La dosis de la vacuna puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. El régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente  
40 como lo indican las exigencias de la situación terapéutica. La dosis de la vacuna también puede variar para proporcionar una respuesta de dosis preventiva óptima en dependencia de las circunstancias.

45 Las vacunas pueden administrarse de una manera conveniente, tal como mediante inyección (subcutánea, intravenosa, intramuscular), administración oral, inhalación, administración transdérmica (tal como crema u ungüento tópico), o aplicaciones de supositorios.

#### Retrovirus recombinante

50 El retrovirus recombinante puede ser cualquier retrovirus, que incluye HIV-1, HIV-2, SIV, HTLV-1. Preferentemente, el retrovirus es un virus de inmunodeficiencia humana seleccionado de HIV-1 y HIV-2, con mayor preferencia, el retrovirus es HIV-1.

55 La vacuna puede ser un retrovirus esencialmente no citolítico, en donde el término "esencialmente no citolítico" significa que el retrovirus no daña significativamente o mata a las células que infecta. En un aspecto, la secuencia señal natural de la glicoproteína de envoltura de HIV-1 gp120 (NSS) se modifica para que sea esencialmente no citolítica, o se reemplaza con una secuencia señal esencialmente no citolítica.

60 En un aspecto, se proporciona un HIV-1 recombinante esencialmente no citolítico capaz de replicarse con alta eficiencia en donde la NSS de la glicoproteína de envoltura del virus se modifica lo suficiente para evitar el daño celular por el virus, preferentemente mediante la eliminación de aminoácidos cargados positivamente, aún con mayor preferencia, tal eliminación o modificación resulta en no más de uno (1) y preferentemente cero (0) aminoácidos cargados positivamente. Los aminoácidos cargados positivamente que pueden modificarse o reemplazarse incluyen lisina y arginina.

65 En otro aspecto, el reemplazo de la secuencia señal natural resulta en una replicación más eficiente del HIV. En consecuencia, se proporciona un HIV-1 recombinante esencialmente no citolítico capaz de replicación

altamente eficiente en donde la NSS de la glicoproteína de envoltura del virus se reemplaza con una secuencia señal esencialmente no citolítica y más eficiente. En un aspecto preferido, el reemplazo de la NSS de la glicoproteína de envoltura de HIV-1 con la secuencia señal de melitina o IL-3 disminuye la citotoxicidad del retrovirus. Como tal, se proporciona el reemplazo de la NSS con cualquier secuencia señal que hace que el retrovirus sea esencialmente no citolítico. Los inventores han demostrado además que el reemplazo de la NSS con la secuencias de señal de IL-3 o melitina resulta en un mayor nivel de producción y secreción de gp120, además de la citotoxicidad reducida. Los inventores han demostrado, además, que el reemplazo de la NSS resulta en la eliminación parcial del gen vpu. Los estudios han demostrado que el gen vpu puede eliminarse completamente sin ningún impacto medible en la capacidad del virus para replicarse (James y otros AIDS Res. Human Retrovirus 10:343-350, 1994).

En otro aspecto, el retrovirus se vuelve avirulento. En un aspecto preferido, el virus se vuelve avirulento mediante la eliminación del gen nef. En consecuencia, se proporciona un retrovirus no virulento, esencialmente no citolítico que contiene una delección suficiente del gen nef para hacer que el virus sea no patogénico y en donde la secuencia codificante de la glicoproteína de envoltura del virus gp120 se reemplaza con una secuencia señal más eficiente. Como se usa en la presente descripción, "eliminación suficiente" significa eliminación suficiente de la secuencia para evitar la transcripción y, de esta manera, la producción del producto de la proteína nef.

En un aspecto adicional, el retrovirus se vuelve avirulento, esencialmente no citolítico, y contiene una eliminación suficiente del gen nef y el gen vpu para volver al virus no patogénico.

Los retrovirus recombinantes pueden prepararse mediante el uso de técnicas conocidas en la técnica. En un aspecto, el retrovirus puede introducirse en una célula hospedadora en condiciones adecuadas para la replicación y expresión del retrovirus en el hospedador.

Los retrovirus esencialmente no citolíticos y avirulentos pueden producirse típicamente en grandes cantidades y en una forma que es no patogénica para el paciente. Los virus pueden usarse, en combinación con los inhibidores de JAK y, con la HAART, para prevenir o tratar una infección retroviral. En este uso, una cantidad eficaz de un retrovirus avirulento no citolítico recombinante muerto se administra a un paciente que necesita tratamiento o profilaxis de una infección retroviral. El término "cantidad eficaz" como se usa en la presente descripción significa una cantidad eficaz y a una dosificación y durante períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado.

En un aspecto, la secuencia señal natural de la glicoproteína de envoltura del virus, tal como gp120, se modifica para proporcionar una secuencia señal esencialmente no citolítica, y/o el virus se vuelve avirulento mediante la eliminación del gen nef. En un caso de este aspecto, la modificación para proporcionar una NSS no citolítica resulta en no más de un aminoácido cargado positivamente en la secuencia de NSS, con mayor preferencia cero aminoácidos cargados positivamente.

En otro caso de este aspecto, la secuencia señal natural de la glicoproteína de envoltura del virus, preferentemente gp120, se reemplaza con una secuencia señal esencialmente no citolítica, y, opcionalmente, el virus se vuelve avirulento mediante la eliminación del gen nef.

En otro caso de este aspecto, donde se reemplaza la NSS, la secuencia señal no citolítica se selecciona del grupo que consiste en la secuencia de melitina y la secuencia señal de IL-3.

#### Antígenos quiméricos

Las vacunas pueden comprender antígenos quiméricos, por ejemplo, una vacuna quimérica influenza-HIV. En un aspecto, la vacuna comprende el lazo antigénico A de hemaglutinina de influenza (HA-A), modificado para parecerse al determinante neutralizante principal (PND) de la glicoproteína de envoltura gp120 del HIV. Los antígenos quiméricos pueden presentarse como virus inactivados o atenuados.

#### Producción de vacunas

Para producir una vacuna, el antígeno se combina, típicamente, con un portador farmacéuticamente aceptable y, típicamente, un adyuvante, para hacer una composición que comprende una vacuna. Esta composición de vacuna se combina opcionalmente con un inmunostimulante y se administra a un paciente que necesita tratamiento o prevención de una infección viral. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada.

En un aspecto, la vacuna incluye antígenos seleccionados para más de un virus, particularmente cuando se conoce que las tasas de coinfección son altas. Un ejemplo es el HIV y el HBV o el HCV, o el HIV y la influenza.

Una variedad de adyuvantes conocidos por un experto en la técnica puede administrarse junto con la proteína en la composición de vacuna. Tales adyuvantes incluyen los siguientes: polímeros, copolímeros tales como copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, que incluyen copolímeros de bloques; polímero P1005; monómero ISA72; adyuvante completo de Freund (para animales); adyuvante incompleto de Freund; monooleato de sorbitán; escualeno; adyuvante CRL-8300; alumbre; QS 21, dipéptido de muramil; trehalosa; extractos bacterianos, que incluyen extractos de micobacterias; endotoxinas detoxificadas; lípidos de membrana; o sus combinaciones.

Las formulaciones de vacunas pueden presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante técnicas farmacéuticas convencionales. Tales técnicas incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo y el(los) portador(es) farmacéutico(s) o excipiente(s). En general, las formulaciones se preparan al asociar uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición desecada mediante congelación (liofilizada) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles usados comúnmente por un experto en la técnica.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o unidad, o una fracción apropiada de esta, del ingrediente administrado. Debe entenderse que, además de los ingredientes, particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes usados comúnmente por un experto en la técnica.

La vacuna puede administrarse a través de diferentes vías, tales como oral, que incluye bucal y sublingual, rectal, parenteral, aerosol, nasal, intramuscular, subcutánea, intradérmica y tópica. Tal administración no se incluye dentro de la invención reivindicada. La vacuna puede administrarse en diferentes formas, que incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones, microesferas, partículas, micropartículas, nanopartículas y liposomas. Se espera que se requieran de 1 a 5 dosificaciones por régimen de inmunización. Las inyecciones iniciales pueden variar de 1 mg a 1 gramo, con un intervalo preferido de 10 mg a 800 mg, y con mayor preferencia un intervalo de aproximadamente 25 mg a 500 mg. Las inyecciones de refuerzo pueden variar de 1 mg a 1 gramo, con un intervalo preferido de aproximadamente 10 mg a 750 mg, y con mayor preferencia un intervalo de 50 mg a 500 mg.

El volumen de administración variará en dependencia de la vía de administración. Las inyecciones intramusculares pueden variar de 0,1 ml a 1,0 ml.

Las vacunas pueden administrarse antes, durante o después de una infección. Un individuo infectado puede recibir una vacuna dirigida al virus que infecta al individuo, incluso aunque los niveles se reducen mediante el tratamiento con los inhibidores de JAK y la HAART, estimulando el sistema inmunitario para combatir el virus que permanece en el individuo.

La vacuna puede almacenarse a temperaturas de desde 4C. a -100C. La vacuna puede almacenarse, además, en un estado liofilizado a diferentes temperaturas, que incluye la temperatura ambiente. La vacuna puede esterilizarse por medios convencionales conocidos por un experto en la técnica. Tales medios incluyen filtración, radiación y calor. La vacuna de la presente invención puede combinarse, además, con agentes bacteriostáticos, tales como timerosal, para inhibir el crecimiento bacteriano.

Los expertos en la técnica pueden seguir eficazmente la administración de estas terapias y el desarrollo de efectos secundarios y/o cepas virales resistentes, sin experimentación indebida.

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo de referencia 1: Comparación de los inhibidores de JAK con la terapia antirretroviral convencional (no de acuerdo con la invención reivindicada)

La terapia antirretroviral altamente activa (HAART) de primera línea actual para el tratamiento de las infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1) combina dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI) junto con un inhibidor de proteasa (PI) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico (NNRTI). Estas combinaciones de fármacos han disminuido notablemente la mortalidad y la morbilidad de las infecciones por HIV-1 en el mundo desarrollado.

Las terapias existentes no pueden erradicar la infección por HIV-1 debido a la compartimentalización del virus y sus propiedades latentes. Por lo tanto, la terapia crónica persiste como el estándar de atención para el futuro previsible. Aunque los regímenes de HAART se seleccionan en parte para minimizar la resistencia cruzada y, de esta manera, retrasar la aparición de virus resistentes, todos los regímenes eventualmente fallan, debido principalmente a la falta de adherencia a regímenes estrictos, toxicidades retardadas y/o la aparición de cepas de HIV-1 resistentes a los fármacos, lo que hace que sea un imperativo importante desarrollar regímenes que retrasen, prevengan o atenúen la aparición de resistencia a los tratamientos de segunda línea para los individuos infectados que ya han demostrado mutaciones. La aparición de mutaciones de resistencia comunes, que incluye las mutaciones análogas de timidina (TAM), K65R y M184V, debe seguir siendo un enfoque continuo en el diseño racional del desarrollo de fármacos NRTI para el HIV-1.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar los inhibidores de JAK que no parecen funcionar de la misma manera que los NRTI, NNRTI, inhibidores de proteasa, inhibidores de entrada, e inhibidores de integrasa. En los datos que se muestran en este ejemplo, los inhibidores de JAK que se evaluaron fueron Jakafi (Incyte) y Tofacitinib (Pfizer).

#### Protocolo para células PBM y Mφ para determinar potencia antiviral

Los macrófagos se aislaron de la siguiente manera: Los monocitos se aislaron de capas de leucocitos de donantes negativos para HIV-1 y HBV/HCV negativos, con centrifugación en gradiente de densidad junto con enriquecimiento para monocitos CD14+ con cóctel de anticuerpos de Rosette Sep (Stem Cell Technologies, Vancouver, Columbia Británica). Las células se sembraron a una concentración de  $1,0 \times 10^6$  células/pocillo durante 1 hora a 37 °C y CO<sub>2</sub> 5 % para conferir adherencia al plástico previo a los lavados repetidos con 1 x PBS. Los macrófagos se mantuvieron en medio que contenía factor estimulante de colonias de macrófagos (m-CSF, R&D Systems, Minneapolis, MN) 100 U/ml, complementado con suero de ternera fetal al 20 % (Atlanta Biologicals, Lawrenceville, GA) y penicilina/estreptomina al 1 % (Invitrogen, Carlsbad, CA) durante 7 días (37°C, CO<sub>2</sub> 5 %) previos a la evaluación.

Infecciones de macrófagos: Los macrófagos se cultivaron como se describió anteriormente durante 7 días. Para la infección aguda, los macrófagos se privaron de suero durante 8 horas previas a la infección y se cultivaron durante 2 horas en medio que contenía varias concentraciones de AZT (control positivo) o Tofacitinib y Jakafi durante 2 horas previas a la eliminación del medio que contenía el fármaco y 4 horas de infección con HIV-1BaL a 0,1 MOI en ausencia del fármaco. Después de 4 horas de infección, el virus se eliminó y el medio que contenía el fármaco se devolvió a los cultivos. Los sobrenadantes se recolectaron el día 7 después de la infección y la p24 de HIV-1 se cuantificó mediante ELISA (Zeptometrix Corporation, Buffalo, NY). El análisis de la EC50 se realizó mediante el uso del programa informático CalcuSyn (BioSoft Corporation, Cambridge, Reino Unido).

Las células PBM se aislaron de la siguiente manera: Los linfocitos se aislaron de las capas de leucocitos derivadas de donantes sanos que se obtuvieron de Life South Laboratories (Dunwoody, GA). Los linfocitos activados se mantuvieron durante 72 horas en medio que se complementó con fitohemaglutinina (PHA) 6 µg/ml (Cape Cod associates, East Falmouth, MA). El medio estuvo compuesto por medio RPMI complementado con suero de ternera fetal al 20 %, penicilina/estreptomina al 1 % y L-glutamina al 2 % (Sigma Aldrich, San José, CA).

Infecciones de células PBM: Las evaluaciones se realizaron por duplicado con al menos 3 ensayos independientes. Las células se incubaron en medio RPMI (HyClone, Logan, Utah) que contenía HR-IL2 (26,5 unidades/ml) y suero de ternera fetal al 20 %. Las infecciones se realizaron mediante la adición de HIV-1<sub>LAI</sub> seguido de una incubación adicional a 37 °C, CO<sub>2</sub> 5 %, 1 hora previa a la adición de los fármacos. Los ensayos se realizaron en placas de 24 pocillos (BD Biosciences, Franklin Lakes, Nueva Jersey). Se recolectó un ml de sobrenadante después de 5 días en cultivo y después se centrifugó a 12 000 rpm durante 2 horas a 4 °C en un Jouan Br43i (Thermo Electron Corp., Marietta, OH). El producto del ensayo de RT se cuantificó mediante el uso de un cosechador Packard y un contador beta directo y los datos se analizaron como se describió anteriormente (Schinazi y otros, 1990).

#### Ensayo de citotoxicidad

La toxicidad de los compuestos se evaluó en células Vero, PBM humanas, CEM (linfoblasto humano), como se describió anteriormente (ver Schinazi R.F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D.L., Xie M.-Y., Hart G.C., Smith G.A. y Hahn E.F. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, 34, 1061-67), y además en células MØ. Se incluyó cicloheximida como control citotóxico positivo, y las células sin tratar expuestas al medio de cultivo celular se incluyeron como controles negativos.

La IC<sub>50</sub> de la citotoxicidad se obtuvo a partir de la curva de respuesta a la concentración mediante el uso del método de la mediana efectiva descrito anteriormente (ver Chou T.-C. y Talalay P. *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55; Belen'kii M.S. y Schinazi R.F. *Antiviral Res.* 1994, 25, 1-11).

La potencia y la toxicidad de los inhibidores de JAK Tofacitinib y Jakafi versus los controles aprobados por la FDA, AZT y 3TC, se evaluaron en MØ activados infectados agudamente, así como también en células PBM. La EC<sub>50</sub> (µM) se muestra en la Figura 1. Además, en la Figura 1 se muestran los valores de IC<sub>50</sub> (µM) para estos compuestos en PBM, células MØ, células CEM y células Vero.

5

Los datos muestran una ventana terapéutica muy amplia (relación de toxicidad/potencia) y que los compuestos inhibidores de JAK tienen sustancialmente la misma EC<sub>50</sub> e IC<sub>50</sub> sustancialmente más baja que AZT y 3TC.

10

La proliferación celular se evaluó en células PBM activadas, incubadas durante 5 días con varias concentraciones de Tofacitinib y Jakafi, con cicloheximida como control positivo, y también se usó un control de "células más medio". Los datos se muestran en la Figura 2, en términos de número total de células (10<sup>6</sup> células) versus los µM de fármaco en el medio. Los datos muestran que Tofacitinib y Jakafi no afectan la proliferación celular total a concentraciones antivirales.

15

La viabilidad celular se evaluó en células PBM activadas, incubadas durante 5 días con varias concentraciones de Tofacitinib y Jakafi, con cicloheximida como control positivo, y también se usó un control de "células más medio". Los datos se muestran en la Figura 3, en términos de viabilidad celular (%) versus µM del fármaco en el medio. Los datos muestran que Tofacitinib y Jakafi no afectan la viabilidad celular total a concentraciones antivirales.

20

Conclusión

25

En conclusión, Tofacitinib y Jakafi son inhibidores submicromolares potentes de la replicación del HIV-1 en células PBM y células MØ. Los compuestos no afectan la viabilidad o proliferación de las células PBM y las células MØ, o el número total de células, hasta alrededor de 10 µM (2-3 logaritmos por encima de la EC<sub>50</sub>). La ventana terapéutica (relación de toxicidad: potencia) es amplia para ambos tipos de células (24- >100).

30

Ejemplo de referencia 2: Ensayos de toxicidad mitocondrial en células HepG2 (no de acuerdo con la invención reivindicada):

35

i) Efecto de los inhibidores de JAK descritos en la presente descripción sobre el crecimiento celular y la producción de ácido láctico: El efecto sobre el crecimiento de las células HepG2 puede determinarse mediante la incubación de las células en presencia de 0 µM, 0,1 µM, 1 µM, 10 µM y 100 µM del fármaco. Las células (5 x 10<sup>4</sup> por pocillo) se sembraron en placas de cultivo celular de 12 pocillos en medio esencial mínimo con aminoácidos no esenciales complementado con suero fetal bovino al 10 %, piruvato de sodio al 1 % y penicilina/estreptomicina al 1 % y se incubaron durante 4 días a 37 °C. Al final del período de incubación, el número de células se determinó mediante el uso de un hemocitómetro. También se enseña por Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells" *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 496-503. Para medir los efectos de los compuestos sobre la producción de ácido láctico, las células HepG2 de un cultivo madre pueden diluirse y sembrarse en placas de cultivo de 12 pocillos a 2,5 x 10<sup>4</sup> células por pocillo. Pueden añadirse varias concentraciones (0 µM, 0,1 µM, 1 µM, 10 µM y 100 µM) de los compuestos, y los cultivos se incuban a 37 °C en una atmosfera humidificada con CO<sub>2</sub> 5 % durante 4 días. El día 4 puede determinarse el número de células en cada pocillo y se recolecta el medio de cultivo. El medio de cultivo se filtró, y el contenido de ácido láctico en el medio se determinó mediante el uso de un ensayo de ácido láctico colorimétrico (Sigma-Aldrich). Dado que el producto de ácido láctico puede considerarse un marcador de la función mitocondrial alterada, los niveles elevados de producción de ácido láctico detectados en células cultivadas en presencia de los compuestos indicarían un efecto citotóxico inducido por los fármacos.

50

ii) Efecto de los compuestos en la síntesis de ADN mitocondrial: se ha desarrollado un ensayo de PCR en tiempo real para cuantificar con precisión el contenido de ADN mitocondrial (ver Stuyver LJ, Lostia S, Adams M, Mathew JS, Pai BS, Grier J, Tharnish PM, Choi Y, Chong Y, Choo H, Chu CK, Otto MJ, Schinazi RF. Antiviral activities and cellular toxicities of modified 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrocytidine analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 3854-60). Este ensayo puede usarse para determinar el efecto de los compuestos sobre el contenido de ADN mitocondrial. En este ensayo, las células HepG2 de bajo número de pases se sembraron a 5000 células/pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas de colágeno. Los compuestos se añadieron al medio para obtener concentraciones finales de 0 µM, 0,1 µM, 10 µM y 100 µM. En el día 7 de cultivo, los ácidos nucleicos celulares se prepararon mediante el uso de columnas disponibles comercialmente (RNeasy 96 kit; Qiagen). Estos kits purifican conjuntamente ARN y ADN y, por lo tanto, los ácidos nucleicos totales se eluyeron de las columnas. El gen de la subunidad II de la citocromo c oxidasa mitocondrial (COXII) y el gen de la β-actina o del ARNr se amplificaron a partir de 5 µl de los ácidos nucleicos eluidos mediante el uso de un protocolo de Q-PCR múltiple con cebadores y sondas adecuados para amplificaciones tanto de la diana como de la referencia. Para COXII se usaron los siguientes cebadores sentido, sonda y antisentido, respectivamente: 5'-TGCCCGCCATCATCCTA-3', 5'-tetracloro-6-carboxifluoresceína-TCCTCATCGCCCTCCCATCCC-TAMRA-3' y 5'-CGTCTGTTATGTAAAGGATGCGT-3'. Para el exón 3 del gen de la β-actina (número de acceso de GenBank E01094) los cebadores sentido, sonda y antisentido son 5'-GCGCGGCTACAGCTTCA-3', 5'-6-FAMCACCACGGCCGAGCGGGATAMRA-3'

65

y 5'-TCTCCTTAATGTCACGCACGAT-3', respectivamente. Los cebadores y sondas para el gen del ARNr están disponibles comercialmente de Applied Biosystems. Dado que se obtienen eficiencias de amplificación iguales para todos los genes, el método comparativo de la *CT* puede usarse para investigar la posible inhibición de la síntesis de ADN mitocondrial. El método comparativo de la *CT* usa fórmulas aritméticas en las que la cantidad de la diana (gen COXII) se normaliza con respecto a la cantidad de una referencia endógena (el gen de la  $\beta$ -actina o del ARNr) y es relativa a un calibrador (un control sin fármaco el día 7). La fórmula aritmética para este enfoque es dada por  $2^{-\Delta\Delta CT}$ , donde  $\Delta\Delta CT$  es (*CT* para el promedio de la muestra de prueba diana - *CT* para el control de la diana) - (*CT* para el promedio de la prueba de referencia - *CT* para control de referencia) (ver Johnson MR, K Wang, JB Smith, MJ Heslin, RB Diasio. Quantitation of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. *Anal. Biochem.* 2000; 278:175-184). Una disminución en el contenido de ADN mitocondrial en células cultivadas en presencia del fármaco indicaría toxicidad mitocondrial.

iii) Evaluación morfológica por microscopía electrónica: Se ha demostrado que la toxicidad inducida por NRTI causa cambios morfológicos en las mitocondrias (por ejemplo, pérdida de las crestas, disolución de la matriz e hinchamiento, y formación de gotitas lipídicas) que pueden observarse con análisis ultraestructural mediante el uso de microscopía electrónica de transmisión (ver Cui L, Schinazi RF, Gosselin G, Imbach JL, Chu CK, Rando RF, Revankar GR, Sommadossi JP. Effect of enantiomeric and racemic nucleoside analogs on mitochondrial functions in HepG2 cells. *Biochem. Pharmacol.* 1996, 52, 1577-1584; Lewis W, Levine ES, Griniviene B, Tankersley KO, Colacino JM, Sommadossi JP, Watanabe KA, Perrino FW. Fialuridine and its metabolites inhibit DNA polymerase gamma at sites of multiple adjacent analog incorporation, decrease mtDNA abundance, and cause mitochondrial structural defects in cultured hepatoblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93: 3592-7; Pan-Zhou XR, L Cui, XJ Zhou, JP Sommadossi, VM Darley-Usmar. Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 496-503). Por ejemplo, micrografías electrónicas de células HepG2 incubadas con fialuridina 10  $\mu$ M (FIAU; 1,2'-deoxi-2'-fluoro-1-D-arabinofuranosil-5-yodo-uracilo) mostraron la presencia de mitocondrias agrandadas con cambios morfológicos consistentes con la disfunción mitocondrial. Para determinar si los compuestos inhibidores de JAK promueven cambios morfológicos en mitocondrias, las células HepG2 (2,5 x 10<sup>4</sup> células/ml) pueden sembrarse en placas de cultivo de tejidos (35 por 10 mm) en presencia de 0  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M y 100  $\mu$ M del análogo de nucleósido. En el día 8, las células pueden fijarse, deshidratarse e incorporarse en Eponas descritas anteriormente. Pueden prepararse secciones delgadas, teñidas con acetato de uranilo y citrato de plomo, y después examinar mediante el uso de microscopía electrónica de transmisión.

Ejemplo de referencia 3: Ensayos de toxicidad mitocondrial en células Neuro2A (no de acuerdo con la invención reivindicada)

Para estimar el potencial de los compuestos inhibidores de JAK para causar toxicidad neuronal, las células Neuro2A de ratón (Colección Americana de Tipos de Cultivos 131) pueden usarse como un sistema modelo (ver Ray AS, Hernandez-Santiago BI, Mathew JS, Murakami E, Bozeman C, Xie MY, Dutschman GE, Gullen E, Yang Z, Hurwitz S, Cheng YC, Chu CK, McClure H, Schinazi RF, Anderson KS. Mechanism of anti-human immunodeficiency virus activity of beta-D-6-cyclopropylamino-2',3'-didehydro-2',3'-dideoxyguanosine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 1994-2001). Las concentraciones necesarias para inhibir el crecimiento celular en un 50 % (IC<sub>50</sub>) puede medirse mediante el uso del ensayo basado en el colorante bromuro de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, como se describió. Las perturbaciones en los niveles de ácido láctico celular y ADN mitocondrial a concentraciones definidas del fármaco pueden realizarse como se describió anteriormente.

Ejemplo de referencia 4: Ensayo de citotoxicidad de en la médula ósea (no de acuerdo con la invención reivindicada)

Las células mononucleares primarias de la médula ósea humana se obtuvieron comercialmente de Cambrex Bioscience (Walkersville, MD). Los ensayos de CFU-GM pueden realizarse mediante el uso de una doble capa de agar blando en presencia de 50 unidades/ml de factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos humano recombinante, mientras que los ensayos de BFU-E usaron una matriz de metilcelulosa que contenía eritropoyetina 1 unidad/ml (ver Sommadossi JP, Carlisle R. Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine for normal human hepatopoietic progenitor cells in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987; 31: 452-454; Sommadossi, JP, Schinazi, RF, Chu, CK, y Xie, MY. Comparison of Cytotoxicity of the (-) and (+) enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 44:1921-1925). Cada experimento puede realizarse por duplicado en células de tres donantes diferentes. La AZT puede usarse como control positivo. Las células pueden incubarse en presencia de un compuesto inhibidor de JAK durante 14-18 días a 37 °C con CO<sub>2</sub> 5 %, y las colonias de más de 50 células pueden contarse mediante el uso de un microscopio invertido para determinar la IC<sub>50</sub>. La concentración inhibitoria del 50 % (IC<sub>50</sub>) puede obtenerse mediante análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados del logaritmo de la concentración del fármaco versus las fracciones de supervivencia de BFU-E. El análisis estadístico puede realizarse con la prueba t de Student para muestras independientes no apareadas.

Ejemplo de referencia 5: Ensayo anti-HBV (no de acuerdo con la invención reivindicada)

La actividad anti-HBV de los compuestos inhibidores de JAK puede determinarse mediante el tratamiento de la línea celular AD-38 que porta el HBV de tipo silvestre bajo el control de la tetraciclina (ver Ladner S.K., Otto M.J., Barker C.S., Zaifert K., Wang G.H., Guo J.T., Seeger C. y King R.W. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 1715-20). La eliminación de tetraciclina del medio [Tet (-)] resulta en la producción de HBV. Los niveles de HBV en los fluidos de sobrenadante del cultivo de células sin tratar con los compuestos pueden compararse con los del control sin tratar. Además, los cultivos de control con tetraciclina [Tet (+)] pueden mantenerse para determinar los niveles basales de expresión de HBV. 3TC puede incluirse como control positivo.

Ejemplo de referencia 6: Ensayo de citotoxicidad (no de acuerdo con la invención reivindicada)

La toxicidad de los compuestos puede evaluarse en células Vero, PBM humanas, CEM (linfoblastoide humano), MT-2 y HepG2, como se describió anteriormente (ver Schinazi R.F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D.L., Xie M.-Y., Hart G.C., Smith G.A. y Hahn E.F. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, 34, 1061-67). La cicloheximida puede incluirse como control citotóxico positivo, y las células sin tratar expuestas al solvente pueden incluirse como controles negativos. La CI50 de citotoxicidad puede obtenerse a partir de la curva de respuesta a la concentración mediante el uso del método de la mediana efectiva descrito anteriormente (ver Chou T.-C. y Talalay P. *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55; Belen'kii M.S. y Schinazi R.F. *Antiviral Res.* 1994, 25, 1-11).

Ejemplo de referencia 7: Ensayo de replicación de HCV<sup>1</sup> (no de acuerdo con la invención reivindicada)

Las células Huh 7 Clon B que contienen ARN del replicón de HCV pueden sembrarse en una placa de 96 pocillos a 5000 células/pocillo, y los compuestos inhibidores de JAK se evaluaron a 10  $\mu$ M en triplicado inmediatamente después de la siembra. Después de cinco días de incubación (37 °C, CO<sub>2</sub> 5 %), el ARN celular total puede aislarse mediante el uso del kit de purificación de ARN versaGene de Gentra. El ARN del replicón y un control interno (reactivos de control de ARNr de TaqMan, Applied Biosystems) pueden amplificarse en un ensayo de RT-PCR múltiple en tiempo real, de una sola etapa. La efectividad antiviral de los compuestos puede calcularse restando el ciclo umbral de RT-PCR del compuesto de prueba del ciclo umbral de RT-PCR del control sin fármaco ( $\Delta$ Ct HCV). Un  $\Delta$ Ct de 3,3 es igual a una reducción de 1 log (igual a 90 % menos de material de partida) en los niveles de ARN del replicón. La citotoxicidad de los compuestos puede calcularse, además, mediante el uso de los valores de  $\Delta$ Ct del ARNr. (2'-Me-C) puede usarse como el control. Para determinar la EC<sub>90</sub> y los valores<sup>2</sup> de la IC<sub>50</sub>,  $\Delta$ Ct: los valores pueden convertirse primero en fracción del material de partida<sup>3</sup> y después se usaron para calcular el % de inhibición.

Referencias:

1. Stuyver L y otros, Ribonucleoside analogue that blocks replication of bovine viral diarrhoea and hepatitis C viruses in culture. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 244-254.
2. Reed IJ y Muench H, A simple method for estimating fifty percent endpoints. *Am. J. Hyg.* 27: 497, 1938.
3. Applied Biosystems Handbook

Ejemplo de referencia 8: Ensayo de eficacia contra el virus del Nilo Occidental (no de acuerdo con la invención reivindicada)

Los ensayos de susceptibilidad a fármacos del virus del Nilo Occidental pueden realizarse, además, como se describió anteriormente en: Song, G.Y., Paul, V., Choo, H., Morrey, J., Sidwell, R.W., Schinazi, R.F., Chu, C.K. Enantiomeric synthesis of D- and L-cyclopentenyl nucleosides and their antiviral activity against HIV and West Nile virus. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3985-3993.

Ejemplo de referencia 9: Ensayo de eficacia contra la fiebre amarilla (no de acuerdo con la invención reivindicada)

Los ensayos de susceptibilidad a fármacos contra la fiebre amarilla pueden realizarse, además, como se describió previamente en: Julander, J.G., Furuta, Y., Shafer, K., Sidwell, R.W. Activity of T-1106 in a Hamster Model of Yellow Fever Virus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 1962-1966.

Ejemplo de referencia 10: Ensayo de eficacia contra el dengue (no de acuerdo con la invención reivindicada)

Un ensayo de alto rendimiento representativo para identificar compuestos útiles para tratar el dengue se describe en Lim y otros, A scintillation proximity assay for dengue virus NS5 2'-O-methyltransferase-kinetic and inhibition analyses, *Antiviral Research*, Volumen 80, Número 3, Diciembre 2008, Páginas 360-369.

La NS5 del virus del dengue (DENV) posee actividad metiltransferasa (MTasa) en su secuencia de aminoácidos N-terminal y es responsable de la formación de una estructura de caperuza de tipo 1, m7GpppAm2'-O en el

ARN genómico viral. Las condiciones óptimas *in vitro* para la actividad de DENV2 2'-O-MTasa pueden caracterizarse mediante el uso de una proteína recombinante purificada y un molde de ARN corto con caperuza de GTP biotinilado. Los parámetros cinéticos de estado estacionario derivados de las velocidades iniciales pueden usarse para establecer un ensayo de proximidad de centelleo robusto para la evaluación de los compuestos. Estudios de preincubación conducidos por Lim y otros, Antiviral Research, Volumen 80, Número 3, Diciembre 2008, Páginas 360-369, mostraron que los complejos MTasa-AdoMet y MTasa-ARN eran igualmente competentes catalíticamente y la enzima soporta un mecanismo cinético bi aleatorio. Lim validó el ensayo con agentes inhibidores competitivos, S-adenosil-homocisteína y dos homólogos, sinefungina y deshidosinefungina. Se postuló previamente que un bolsillo de unión a GTP presente en el N-terminal de DENV2 MTasa era el sitio de unión a la caperuza. Este ensayo permite la detección rápida y altamente sensible de la actividad de 2'-O-MTasa y puede adaptarse fácilmente para el cribado de alto rendimiento de compuestos inhibidores. Es adecuado para la determinación de actividades enzimáticas de una amplia variedad de MTasas de caperuza de ARN.

Ejemplo de referencia 11. Actividad anti-Norovirus (no de acuerdo con la invención reivindicada)

Los compuestos pueden presentar actividad anti-norovirus mediante la inhibición de la polimerasa y/o helicasa del norovirus, mediante la inhibición de otras enzimas necesarias en el ciclo de replicación, o mediante otras vías.

Actualmente no existe un tratamiento farmacéutico aprobado para la infección por Norovirus (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/norovirus-qa.htm>), y esto probablemente se debe, al menos en parte, a la falta de disponibilidad de un sistema de cultivo celular. Recientemente, se ha desarrollado un sistema replicón para la cepa G-I de Norwalk original (Chang, K. O., y otros, (2006) Virology 353:463-473)

Tanto los replicones del Norovirus como los replicones de la Hepatitis C requieren que la helicasa, la proteasa y la polimerasa virales sean funcionales para que se produzca la replicación del replicón. Más recientemente, se ha informado de un ensayo de infectividad en cultivo celular *in vitro* mediante el uso de inóculos del genogrupo I y II del Norovirus (Straub, T. M. y otros, (2007) Emerg. Infect. Dis. 13(3):396-403). Este ensayo se realiza en un biorreactor de pared giratoria mediante el uso de células epiteliales intestinales sobre microportadores de perlas. El ensayo de infectividad puede ser útil para la selección de inhibidores de entrada.

Ejemplo de referencia 12: Ensayo de biodisponibilidad en monos cynomolgus (no de acuerdo con la invención reivindicada)

El siguiente procedimiento puede usarse para determinar si los compuestos son biodisponibles. Dentro de 1 semana previa al inicio del estudio, un mono cynomolgus puede implantarse quirúrgicamente con un catéter venoso crónico y un puerto de acceso venoso subcutáneo (VAP) para facilitar la recolección de sangre y puede someterse a un examen físico que incluye evaluaciones de hematología y química sérica y el registro del peso corporal. Cada mono (seis en total) recibe aproximadamente 250  $\mu\text{Ci}$  de actividad  $^3\text{H}$  con cada dosis de compuesto activo a un nivel de dosis de 10 mg/kg a una concentración de dosis de 5 mg/ml, ya sea por un bolo intravenoso (3 monos, IV), o por sonda gástrica oral (3 monos, PO). Cada jeringa de dosificación se pesa antes de la dosificación para determinar gravimétricamente la cantidad de formulación administrada. Las muestras de orina se recolectaron a través de la recogida de orina en bandeja a los intervalos designados (aproximadamente 18-0 horas previa a la dosis, 0-4, 4-8 y 8-12 horas después de la dosis) y se procesaron. Las muestras de sangre también se recolectaron (antes de la dosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación) a través del catéter venoso crónico y VAP o de un vaso periférico si el procedimiento del catéter venoso crónico no era posible. Las muestras de sangre y orina se analizaron para determinar la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ), el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima ( $T_{\text{máx}}$ ), el área bajo la curva (AUC), la semivida de la concentración de dosificación (TV), el aclaramiento (CL), el volumen y la distribución en estado estacionario ( $V_{\text{ss}}$ ) y la biodisponibilidad (F).

Ejemplo de referencia 13: Ensayo de protección celular (CPA) (no de acuerdo con la invención reivindicada)

El ensayo puede realizarse esencialmente como se describió por Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chunduru, S. K.; Rice, C. M. y M. S. Collett "Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound" PNAS USA 2000, 97 (14), 7981- 7986. Las células MDBK (ATCC) se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos (4000 células por pocillo) 24 horas antes de usar. Después de la infección con BVDV (cepa NADL, ATCC) a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,02 unidades formadoras de placas (PFU) por célula, se añadieron diluciones en serie de los compuestos en evaluación a las células infectadas y no infectadas en una concentración final de DMSO 0,5 % en medio de crecimiento. Cada dilución se evaluó por cuadruplicado.

Las densidades celulares y los inóculos virales se ajustaron para garantizar un crecimiento celular continuo durante todo el experimento y para lograr más del 90 % de destrucción celular inducida por virus en los controles sin tratar después de cuatro días posteriores a la infección. Después de cuatro días, las placas se fijaron con

TCA al 50 % y se tñieron con sulforrodamina B. La densidad óptica de los pocillos se leyó en un lector de microplacas a 550 nm.

5 Los valores de la concentración efectiva del 50 % (EC<sub>50</sub>) se definieron como la concentración del compuesto que logró una reducción del 50 % del efecto citopático del virus.

Ejemplo de referencia 14: Ensayo de reducción de placas (no de acuerdo con la invención reivindicada)

10 Para un compuesto, la concentración efectiva se determinó por duplicado en placas de 24 pocillos mediante ensayos de reducción de placas. Las monocapas celulares se infectaron con 100 PFU/pocillo de virus. Después, diluciones en serie de los compuestos en evaluación en MEM complementado con suero inactivado al 2 % y metilcelulosa 0,75 % se añadieron a las monocapas. Los cultivos se incubaron además a 37 °C durante 3 días, después se fijaron con etanol 50 % y cristal violeta 0,8 %, se lavaron y se secaron al aire. Después, las placas se contaron para determinar la concentración para obtener una supresión del virus del 90 %.

15

Ejemplo de referencia 15: Ensayo de reducción del rendimiento (no de acuerdo con la invención reivindicada)

20 Para un compuesto, la concentración para obtener una reducción de 6 log en la carga viral se determinó en placas de 24 pocillos, en duplicado, mediante ensayos de reducción del rendimiento. El ensayo se realizó como se describió por Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chundururu, S. K.; Rice, C. M. y M. S. Collett "Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound" PNAS USA 2000,97 (14), 7981-7986, con modificaciones menores.

25 Brevemente, las células MDBK se sembraron en placas de 24 pocillos (2 x 10<sup>5</sup> células por pocillo) 24 horas antes de la infección con BVDV (cepa NADL) a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 PFU por célula. Las diluciones en serie de los compuestos en evaluación se añadieron a las células en una concentración final de DMSO 0,5 % en medio de crecimiento. Cada dilución se evaluó por triplicado. Después de tres días, los cultivos celulares (monocapas celulares y sobrenadantes) se lisaron mediante tres ciclos de congelación y descongelación, y el rendimiento del virus se cuantificó mediante el ensayo de placas. Brevemente, las células MDBK se sembraron en placas de 6 pocillos (5 x 10<sup>5</sup> células por pocillo) 24 h antes de usar. Las células se inocularon con 0,2 ml de lisados de prueba durante 1 hora, se lavaron y se recubrieron con agarosa al 0,5 % en medio de crecimiento. Después de 3 días, las monocapas celulares se fijaron con formaldehído al 3,5 % y se tñieron con cristal violeta al 1 % (p/v en etanol al 50 %) para visualizar las placas. Las placas se contaron para determinar la concentración para obtener una reducción de 6 log en la carga viral.

35

Ejemplo de referencia 16: Diagnóstico de infección por Norovirus (no de acuerdo con la invención reivindicada)

40 Puede diagnosticarse una infección por norovirus mediante la detección de ARN viral en las heces de las personas afectadas, mediante el uso de ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). El virus puede identificarse a partir de muestras de heces tomadas dentro de 48 a 72 horas posteriores al inicio de los síntomas, aunque pueden obtenerse resultados satisfactorios mediante el uso de RT-PCR en muestras tomadas hasta 7 días después del inicio de los síntomas. Otros métodos de diagnóstico incluyen microscopía electrónica y ensayos serológicos para un aumento en el título en sueros pareados recolectados al menos con tres semanas de diferencia. También hay inmunoensayos unidos a enzimas comerciales disponibles, pero estos tienden a tener una sensibilidad relativamente baja, lo que limita su uso para el diagnóstico de la etiología de los brotes. El diagnóstico clínico de la infección por norovirus se usa a menudo, particularmente cuando se han descartado otros agentes causales de la gastroenteritis.

45

Ejemplo de referencia 17: Actividad antiviral *In Vitro* (no de acuerdo con la invención reivindicada)

50

La actividad antiviral *in vitro* puede evaluarse en las siguientes líneas celulares:

La cepa G-I de Norwalk (Chang, K. O., y otros, (2006) Virology 353:463-473), el replicón de la cepa GII-4, así como también otros replicones del Norovirus pueden usarse en ensayos para determinar la actividad antiviral *in vitro* de los compuestos descritos en la presente descripción, u otros compuestos o bibliotecas de compuestos.

55

60 En algunas modalidades, los sistemas de replicones son subgenómicos y, por lo tanto, permiten la evaluación de inhibidores de moléculas pequeñas de proteínas no estructurales. Esto puede proporcionar los mismos beneficios para el descubrimiento de fármacos para el Norovirus que el de los replicones de la Hepatitis C, que contribuyeron al descubrimiento de terapias útiles para el tratamiento de ese virus (Stuyver, L. J., y otros, (2006) Antimicrob. Agents Chemother. 47:244-254). Tanto los replicones del Norovirus como los replicones de la Hepatitis C requieren que la helicasa, la proteasa y la polimerasa virales sean funcionales para que se produzca la replicación del replicón. Se cree que los compuestos descritos en la presente descripción inhiben la polimerasa viral y/o la helicasa viral.

65

Además, puede usarse el ensayo *in vitro* de infectividad en cultivo celular informado, mediante el uso de inóculos del genogrupo I y II del Norovirus (Straub, T. M. y otros, (2007) *Emerg. Infect. Dis.* 13(3):396-403). Este ensayo puede realizarse en un biorreactor de pared giratoria mediante el uso de células epiteliales intestinales sobre microportadores de perlas. El ensayo de infectividad puede usarse para evaluar los compuestos por su capacidad para inhibir el virus deseado.

Ejemplo de referencia 18: Potencia antiviral y toxicidad de Jakafi y tofacitinib en linfocitos y macrófagos humanos primarios (no de acuerdo con la invención reivindicada)

La potencia antiviral y la toxicidad de jakafi y tofacitinib se evaluaron en linfocitos y macrófagos humanos primarios, mediante el uso de la metodología descrita anteriormente.

La potencia antiviral contra HIV-1LAI en linfocitos humanos primarios fue de 0,1-0,8  $\mu\text{M}$  ( $\text{EC}_{50}$ ) y 4,7-15,1  $\mu\text{M}$  ( $\text{EC}_{90}$ ). La potencia antiviral contra el HIV-2 en linfocitos humanos primarios fue de 0,02-0,07  $\mu\text{M}$  ( $\text{EC}_{50}$ ) y 0,4-1,8  $\mu\text{M}$  ( $\text{EC}_{90}$ ). La potencia antiviral contra HIV-1BaL en macrófagos humanos primarios fue de aproximadamente 0,3  $\mu\text{M}$  ( $\text{EC}_{50}$ ) y 3,0  $\mu\text{M}$  ( $\text{EC}_{90}$ ). El AZT (control) demostró potencia antiviral contra HIV-1LAI, HIV-2 e HIV-1BaL como se esperaba. La toxicidad ( $\text{IC}_{50}$ ) medida con el ensayo de MTT varió de 1,3 a > 100  $\mu\text{M}$  en dependencia del tipo de célula evaluada. El yoduro de propidio (linfocitos humanos primarios) demostró una  $\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$ . Los datos son la media y desviaciones estándar de al menos tres experimentos independientes.

Los datos se muestran más abajo en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1

Compuesto	$\text{EC}_{50}$ anti-HIV-1 en células PBM infectadas agudamente ( $\mu\text{M}$ )	$\text{EC}_{90}$ anti-HIV-1 en células PBM infectadas agudamente ( $\mu\text{M}$ )	$\text{EC}_{50}$ anti-HIV-2 en células PBM infectadas agudamente ( $\mu\text{M}$ )	$\text{EC}_{90}$ anti-HIV-2 en células PBM infectadas agudamente ( $\mu\text{M}$ )	$\text{EC}_{50}$ anti-HIV-1 en M $\Phi$ infectados agudamente ( $\mu\text{M}$ )	$\text{EC}_{90}$ anti-HIV-1 en M $\Phi$ infectados agudamente ( $\mu\text{M}$ )
Jakafi	0,1 $\pm$ 0,02	4,7 $\pm$ 0,07	0,02 $\pm$ 0,01	0,4 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 1,8
Tofacitinib	0,8 $\pm$ 0,3	17,1 $\pm$ 15,1	0,07 $\pm$ 0,006	1,8 $\pm$ 1,1	0,2 $\pm$ 0,08	2,9 $\pm$ 1,4
AZT	0,02 $\pm$ 0,008	0,13 $\pm$ 0,03	0,001 $\pm$ 0,0008	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,02	0,07 $\pm$ 0,12

Tabla 2

Compuesto	$\text{IC}_{50}$ en células PBM PHA+IL-2 ( $\mu\text{M}$ ) *Ensayo de MTT	$\text{IC}_{50}$ en células PBM estimuladas con PHA ( $\mu\text{M}$ ) ensayo de MTT	$\text{IC}_{50}$ en células PBM ( $\mu\text{M}$ ) *Ensayo de yoduro de propidio	$\text{IC}_{50}$ en M $\Phi$ ( $\mu\text{M}$ ) *Ensayo de MTT	$\text{IC}_{50}$ en células CEM ( $\mu\text{M}$ ) *Ensayo de MTT	$\text{IC}_{50}$ en células Vero ( $\mu\text{M}$ ) *Ensayo de MTT
Jakafi	3,1 $\pm$ 1,7	9,1 $\pm$ 1,3	> 50	> 100	11,8 $\pm$ 1,1	29,3 $\pm$ 3,7
Tofacitinib	1,3 $\pm$ 0,9	6,3 $\pm$ 1,8	> 50	49,2	>100	>100
AZT	> 100	> 100	> 50	> 100	14,3	56,0

Ejemplo de referencia 19: Índice terapéutico para Jakafi y Tofacitinib en linfocitos y macrófagos humanos primarios (no de acuerdo con la invención reivindicada).

El índice terapéutico (relación de toxicidad: potencia) para Jakafi y Tofacitinib se evaluó en linfocitos y macrófagos humanos primarios mediante el uso de la metodología descrita anteriormente. El índice terapéutico varió de 1,0-31,0 para la infección por HIV-1 en linfocitos humanos primarios cuando se usaron los valores de toxicidad del ensayo de MTT, y fueron > 100 mediante el uso de los valores de toxicidad de yoduro de propidio. El índice terapéutico varió de 18 a > 100 para la infección por HIV-2 en linfocitos humanos primarios cuando se usaron los valores de toxicidad del ensayo de MTT, y fueron > 100 mediante el uso de los valores de toxicidad de yoduro de propidio. El índice terapéutico para la infección por HIV-1 en macrófagos humanos primarios fue > 100 (valores de toxicidad del ensayo de MTT).

Los datos se muestran más abajo en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3

Compuesto	TI para la potencia antiviral contra la infección aguda por HIV-1 en células PBM <i>versus</i> toxicidad	TI para la potencia antiviral contra la infección aguda por HIV-1 en células PBM <i>versus</i> toxicidad	TI para la potencia antiviral contra la infección aguda por HIV-1 en células PBM <i>versus</i> toxicidad
	* Calculado mediante el uso de los valores de toxicidad del ensayo de MTT para células PBM estimuladas con PHA+IL-2	* Calculado mediante el uso de los valores de toxicidad del ensayo de MTT para las células PBM estimuladas con PHA	* Calculado mediante el uso de valores de toxicidad de yoduro de propidio
Jakafi	31,0	> 100	> 100
Tofacitinib	1,0	8,0	> 100
AZT	> 100	> 100	> 100

Tabla 4

Compuesto	TI para la potencia antiviral contra la infección aguda por HIV-2 en células PBM <i>versus</i> toxicidad	TI para la potencia antiviral contra la infección aguda por HIV-2 en células PBM <i>versus</i> toxicidad	TI para la potencia antiviral contra la infección aguda por HIV-1 <i>versus</i> toxicidad en macrófagos
	* Calculado mediante el uso de los valores de toxicidad del ensayo de MTT	* Calculado mediante el uso de valores de toxicidad de yoduro de propidio	* Calculado mediante el uso de los valores de toxicidad del ensayo de MTT
Jakafi	> 100	> 100	> 100
Tofacitinib	18,5	> 50	> 100
AZT	> 100	> 50	> 100

Ejemplo de referencia 20: Viabilidad de linfocitos humanos primarios expuestos a diversas concentraciones de Jakafi o Tofacitinib (no de acuerdo con la invención reivindicada).

La viabilidad de los linfocitos humanos primarios expuestos a diversas concentraciones de Jakafi o Tofacitinib se determinó mediante el uso de las técnicas analizadas anteriormente.

Los linfocitos humanos primarios estimulados con PHA e interleucina-2 (IL-2) se expusieron a diversas concentraciones de Jakafi o Tofacitinib durante 5 días previos a la evaluación de la viabilidad mediante el uso de yoduro de propidio (citometría de flujo).

Las Figuras 4a-f muestran los resultados del análisis de citometría de flujo de linfocitos humanos primarios estimulados con PHA+IL-2 expuestos a diversas concentraciones de Jakafi o Tofacitinib durante 5 días previos a la evaluación de la viabilidad mediante el uso de yoduro de propidio (citometría de flujo).

Se estableció una estrategia de selección de poblaciones basada en la dispersión frontal (FSC) y la dispersión lateral (SSC), y se usó uniformemente en todas las muestras. La Figura 4a es un diagrama de dispersión que muestra una estrategia de selección por dispersión lateral (SSC), donde el eje X en el primer gráfico es la altura del pulso de dispersión lateral (SSC-h) y el eje Y es el ancho del pulso de dispersión lateral (SSC-w), y en el segundo gráfico, la luz dispersada frontalmente (FSC) se muestra con el eje X que es la altura del pulso de dispersión frontal (FSC-H) y el eje Y que es el ancho del pulso de dispersión frontal (FSC-W). La estrategia de selección basada en la dispersión frontal (FSC) y la dispersión lateral (SSC) se estableció y se usó uniformemente en todas las muestras.

Las células incubadas en ausencia del fármaco eran 92,8 % viables, y las células expuestas a calor de 95 °C durante 1 minuto (control positivo para células muertas) eran 2,8 % viables (Figura 4b).

La selección se estableció en base a células viables cultivadas en ausencia del fármaco (Figura 4b). Los histogramas y los diagramas de dispersión son datos representativos de al menos 3 experimentos independientes realizados con células agrupadas de 8 donantes. Los gráficos (E, F) son medias y desviaciones estándar compiladas de cada experimento independiente.

La Figura 4B es un histograma que muestra los resultados de los estudios de citometría de flujo mediante el uso de la tinción con yoduro de propidio cuantificada con el canal de ficoeritrina (PE-A). Solo las células

mueratas/moribundas se teñirán positivas para el yoduro de propidio, por lo tanto, solo las células mueratas/moribundas serán detectadas en el canal PE mediante el uso de citometría de flujo. Las células viables y vivas no se teñirán con yoduro de propidio, por lo tanto no serán detectadas en el canal PE. Las células incubadas en ausencia del fármaco fueron 92,8 % viables (lo que significa que 92,8 % de las células no tomaron la tinción de yoduro de propidio) y el control positivo de células expuestas a calor de 95 °C durante 1 minuto fueron 2,8 % viables (lo que significa que 97,2 % de estas células se teñieron positivo para yoduro de propidio y, por lo tanto, están mueratas) (B). Los datos se muestran en términos de por ciento total de células en cada muestra, donde la selección se estableció en base a células viables cultivadas en ausencia de fármaco.

La Figura 4c muestra los histogramas que comparan la viabilidad celular para células expuestas a Jakafi y sin fármaco (es decir, controles) para concentraciones de Jakafi 0,1 µM, Jakafi 1,0 µM, Jakafi 10 µM y Jakafi 50 µM.

La Figura 4d muestra los histogramas que comparan la viabilidad celular para células expuestas a Tofacitinib y sin fármaco (es decir, controles) para concentraciones de Tofacitinib 0,1 µM, Tofacitinib 1,0 µM, Tofacitinib 10 µM y Tofacitinib 50 µM.

Las Figuras 4e y 4f son gráficos que muestran la media y las desviaciones estándar de los experimentos que se muestran en las Figuras 4c (Jakafi) y 4d (Tofacitinib), respectivamente.

Los datos mostraron que Jakafi no redujo significativamente la viabilidad *versus* los controles sin fármacos para todas las concentraciones evaluadas con la excepción de 50 µM ( $p < 0,05$ ) (Figura 4c). Los datos mostraron, además, que Tofacitinib no redujo significativamente la viabilidad *versus* los controles sin fármacos para todas las concentraciones evaluadas (Figura 4d).

Ejemplo de referencia 21: Viabilidad de linfocitos humanos primarios expuestos a diversas concentraciones de Jakafi o Tofacitinib (no de acuerdo con la invención reivindicada).

La potencia antiviral de Jakafi y Tofacitinib se evaluó en linfocitos y macrófagos primarios de macaco rhesus mediante el uso de las técnicas analizadas anteriormente. La potencia antiviral fue de aproximadamente 0,4 µM ( $EC_{50}$ ) y 4,0 µM ( $EC_{90}$ ) para Jakafi y Tofacitinib en macrófagos primarios de macaco rhesus. La potencia antiviral fue de  $0,09 \pm 0,1$  ( $EC_{50}$ ) y  $1,3 \pm 0,8$  ( $EC_{90}$ ) en macrófagos primarios de macaco rhesus. Un control de AZT demostró potencia antiviral como se esperaba. Los datos (mostrados en la Tabla 5 más abajo) son medias y desviaciones estándar de al menos tres experimentos independientes.

Tabla 5

Fármaco	Infección aguda en macrófagos de macaco rhesus $EC_{50}$ (µM)	Infección aguda en macrófagos de macaco rhesus $EC_{90}$ (µM)	Infección aguda en linfocitos de macaco rhesus $EC_{50}$ (µM)	Infección aguda en linfocitos de macaco rhesus $EC_{90}$ (µM)
Jakafi	$0,4 \pm 0,2$	$4,2 \pm 1,3$	$0,09 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,8$
Tofacitinib	$0,3 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,9$	$0,3 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,5$
AZT	$0,08 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,7$	$0,002 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,02$

Ejemplo de referencia 22: Potencia antiviral sinérgica para la coadministración de Jakafi y Tofacitinib en linfocitos y macrófagos humanos primarios (no de acuerdo con la invención reivindicada)

La potencia antiviral sinérgica para la coadministración de Jakafi y Tofacitinib se evaluó en linfocitos y macrófagos humanos primarios, mediante el uso de las técnicas descritas anteriormente.

La coadministración de Jakafi y Tofacitinib en una relación de 1:4 (linfocitos) o 1:1 (macrófagos) demostró una potencia antiviral sinérgica, según lo calculado por CalcuSyn (Biosoft, Inc., Cambridge, Gran Bretaña). Los resultados se muestran en las Figuras 5a y 5b. Las  $EC_{50}$  y  $EC_{90}$  en linfocitos disminuyeron en 5 veces y 117 veces, respectivamente (líneas discontinuas, Figura 5a). Las  $EC_{50}$  y  $EC_{90}$  disminuyeron marcadamente en macrófagos (Figura 5b).

Ejemplo de referencia 23: Potencia antiviral de Jakafi y Tofacitinib contra varios HIV-1 resistentes a NRTI en linfocitos humanos primarios (no de acuerdo con la invención reivindicada).

La potencia antiviral de Jakafi y Tofacitinib contra varios HIV-1 resistentes a NRTI se evaluó en linfocitos humanos primarios mediante el uso de las técnicas descritas anteriormente.

La potencia antiviral de Jakafi y Tofacitinib no fue significativamente diferente para el HIV-1xxLAI de tipo silvestre *versus* la de HIV-1 que contenía las mutaciones K65R, M184V, L74V, A62V/V75I/F77L/F116Y/Q151M,

## ES 3 018 133 T3

o 4xAZT (D67N/K70R/T215Y/K219Q). Varios controles para cada mutación demostraron potencia o resistencia como se esperaba. El efavirenz (EFV) fue potente de manera similar en todas las cepas resistentes a NRTI como se esperaba. Los datos son las medias y desviaciones estándar calculadas a partir de al menos 4 experimentos independientes, con células agrupadas de 8 donantes y duplicados en cada experimento.

5

La EC<sub>50</sub> se muestra en la Tabla 6, y la EC<sub>90</sub> se muestra en la Tabla 7.

Tabla 6 (EC<sub>50</sub>)

	AZT	(-)FTC	3TC	Tofacitinib	Jakafi
xxLAI	0,03 ± 0007	0,09 ± 0,02	0,8 ± 0,4	2,6 ± 1,3	0,3 ± 0,3
M184V	0,01 ± 0,02	10,1 ± 7,3	>10	1,6 ± 0,7	0,3 ± 0,3
K65R	0,04 ± 0,02	0,5 ± 0,4	2,5 ± 3,0	1,8 ± 0,8	0,2 ± 0,3
L74V	0,02 ± 0,02	0,2 ± 0,2	0,6 ± 0,8	0,9 ± 1,0	0,1 ± 0,2
A62V/V75I/F77L /F116Y/Q151M	4, 6 ± 7,7	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,7	0,2 ± 0,2	0,03 ± 0,02
4xAZT (D67N/K70R/ T215Y/K219Q)	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,8	0,3 ± 0,2	0,09 ± 0,1

20

	D4T	ddl	EFV	TDF
xxLAI	1,0 ± 0,5	11,5 ± 6,6	0,02 ± 0,03	0,2 ± 0,2
M184V	0,6 ± 0,8	11,5 ± 9,1	0,01 ± 0,006	0,09 ± 0,03
K65R	1,5 ± 0,6	21,2 ± 18,3	0,007	0,4 ± 0,1
L74V	0,9 ± 0,8	13,2 ± 8,5	0,06 ± 0,07	0,2 ± 0,1
A62V/V75I/F77L /F116Y/Q151M	6,8 ± 05,7	40,5 ± 52,1	0,2 ± 0,3	0,7 ± 0,8
4xAZT (D67N/K70R/ T215Y/K219Q)	27,8 ± 37,1	35,5 ± 31,0	0,07 ± 0,04	0,07 ± 0,04

25

30

Tabla 7 (EC<sub>90</sub>)

	AZT	(-)FTC	3TC	Tofacitinib	Jakafi
xxLAI	0,1 ± 0,08	0,8 ± 0,4	3,1 ± 1,2	28,4 ± 16,7	6,1 ± 7,6
M184V	0,02 ± 0,01	41,3 ± 29,3	> 10	27,1 ± 15,7	3,2 ± 2,3
K65R	0,3 ± 0,1	2,4 ± 1,4	6,0 ± 5,3	81,2 ± 26,7	8,5 ± 8,1
L74V	0,2 ± 0,1	1,3 ± 1,0	2,9 ± 2,9	47,7 ± 45,3	3,2 ± 2,6
A62V/V75I/F77L /F116Y/Q151M	41,2 ± 50,2	2,1 ± 1,6	2,7 ± 1,7	8,9 ± 8,8	1,5 ± 1,5
4xAZT (D67N/K70R/ T215Y/K219Q)	53,3 ± 66,1	1,2 ± 0,1	3,4 ± 1,1	17,1 ± 4,5	2,4 ± 2,0

35

40

45

	D4T	ddl	EFV	TDF
xxLAI	6,4 ± 0,4	55,4 ± 23,0	0,2 ± 0,3	0,9 ± 0,8
M184V	2,6 ± 2,5	44,9 ± 26,2	0,08 ± 0,08	0,5 ± 0,3
K65R	7,9 ± 0,3	86,7 ± 0,8	0,02 ± 0,01	1,6 ± 0,5
L74V	9,8 ± 2,4	80,9 ± 16,6	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,1
A62V/V75I/F77L /F116Y/Q151M	70,3 ± 51,4	83,5 ± 28,6	0,44 ± 0,6	3,6 ± 2,2
4xAZT (D67N/K70R/ T215Y/K219Q)	53,2 ± 66,3	77,1 ± 32,4	0,2 ± 0,2	1,2 ± 1,1

50

55

Ejemplo de referencia 24: Aumento de 50 veces (FI<sub>50</sub>) y aumento de 90 veces (FI<sub>90</sub>) para Jakafi y Tofacitinib contra varios HIV-1 resistentes a NRTI en linfocitos humanos primarios (no de acuerdo con la invención reivindicada)

60

El aumento de 50 veces (FI<sub>50</sub>) y el aumento de 90 veces (FI<sub>90</sub>) para Jakafi y Tofacitinib contra el HIV-1 resistente a varios NRTI se evaluó en linfocitos humanos primarios, mediante el uso de las técnicas descritas anteriormente. FI<sub>50</sub> es la relación de EC<sub>50</sub> contra virus mutante: EC<sub>50</sub> contra xxLAI de tipo silvestre. FI<sub>90</sub> es la relación de EC<sub>90</sub> contra virus mutante: EC<sub>90</sub> contra xxLAI de tipo silvestre. No hubo un aumento significativo en FI<sub>50</sub> o FI<sub>90</sub> para células tratadas con Jakafi o Tofacitinib. Los controles de AZT, (-)-FTC, 3TC, d4T, ddl, Efavirenz (EFV), TDF demostraron sensibilidad o resistencia según lo esperado.

65

Los datos se muestran más abajo en la Tabla 8 (FI<sub>50</sub>) y Tabla 9 (FI<sub>90</sub>)

Tabla 8 (FI<sub>50</sub>)

	AZT	(-)FTC	3TC	Tofacitinib	Jakafi
M184V	0,5	117	13,3	0,6	1,3
K65R	1,5	5,5	3,3	0,7	0,8
L74V	0,8	2	0,7	0,4	0,5
A62V/V75I/F77L /F116Y/Q151M	184	4,2	0,6	0,1	0,1
4xAZT (D67N/K70R/ T215Y/K219Q)	5,2	2	0,9	0,1	0,3

	D4T	ddl	EFV	TDF
M184V	0,6	1	0,5	0,6
K65R	1,5	1,8	0,3	2,2
L74V	0,9	1,1	2,6	1,4
A62V/V75I/F77L /F116Y/Q151M	6,9	3,5	7,7	3,9
4xAZT (D67N/K70R/ T215Y/K219Q)	28,1	3,1	3,1	1,3

Tabla 9 (FI<sub>90</sub>)

	AZT	(-)FTC	3TC	Tofacitinib	Jakafi
M184V	0,13	50	3,2	1,0	0,5
K65R	1,5	2,9	1,9	2,9	1,4
L74V	0,9	1,6	0,9	1,7	0,5
A62V/V75I/F77L /F116Y/Q151M	242	2,5	0,9	0,3	0,3
4xAZT (D67N/K70R/ T215Y/K219Q)	314	1,4	1,1	0,61	0,4

	D4T	ddl	EFV	TDF
M184V	0,4	0,8	0,4	0,6
K65R	1,2	1,6	0,1	1,7
L74V	1,5	1,1	1,1	1,2
A62V/V75I/F77L /F116Y/Q151M	11	1,5	2	3,9
4xAZT (D67N/K70R/ T215Y/K219Q)	8,3	1,4	1	1,3

Los datos se muestran, además, en las Figuras 6a y 6b. Jakafi y Tofacitinib no mostraron una diferencia significativa en FI<sub>50</sub> (Figura 6a) o FI<sub>90</sub> (Figura 6b) versus HIV-1xxLAI de tipo silvestre para HIV-1 que contiene M184V, K65R, L74V, A62V/V75I/F77L/F116Y/Q151M, o 4xAZT (D67N/K70R/T215Y/K219Q) que contienen mutaciones.

Ejemplo de referencia 25: Efecto de varios inhibidores de JAK sobre la proliferación y viabilidad de linfocitos humanos primarios estimulados con PHA o PHA+IL-2 (no de acuerdo con la invención reivindicada).

El efecto de varios inhibidores de JAK sobre la proliferación y viabilidad de linfocitos humanos primarios estimulados con PHA o PHA+IL-2 se evaluó mediante el uso de las técnicas descritas anteriormente. Para los linfocitos estimulados con PHA, la viabilidad y la proliferación no fueron significativamente diferentes a la de las células expuestas a medio solo para todas las concentraciones de Jakafi o Tofacitinib (Figura 7a y Figura 7c). Para los linfocitos estimulados con PHA+IL-2, la viabilidad no fue significativamente diferente a la de las células expuestas a medio solo para todas las concentraciones de Jakafi o Tofacitinib (Figura 7b), sin embargo, la proliferación se inhibió significativamente con 1,0 μM de Jakafi o Tofacitinib (Figura 7d).

Para todos los experimentos, las células se incubaron con medio solo o medio que contenía fármaco durante 5 días previos a la evaluación del recuento celular y la viabilidad. Los datos son las medias y desviaciones estándar para al menos tres experimentos independientes realizados con al menos 4 donantes agrupados, y duplicados dentro de cada experimento. La barra de puntos representa el recuento celular medio o la viabilidad de las células que se mantienen en medio sin fármaco.

Ejemplo de referencia 25: Tofacitinib y Jakafi inhiben la reactivación del HIV-1 latente (no de acuerdo con la invención reivindicada).

La capacidad de Tofacitinib y Jakafi para inhibir la reactivación del HIV-1 latente se evaluó mediante el uso de las técnicas descritas en Bosque y Planelles (2009) Induction of HIV-1 latency and reactivation in primary memory CD4+ T cells; Blood 113: 58-65, y Jordan y otros, (2003) HIV reproducibly establishes a latent infection after acute infection of T cells in vitro; The EMBO Journal, Vol. 22 Núm. 8 pp. 1868±1877. Tofacitinib (diamantes) y Jakafi (cuadrados) inhiben la reactivación del HIV-1 latente en un modelo de latencia de linfocitos T basado en la memoria central primaria (Figura 8a) y en el sistema de linfocitos T de latencia J-Lat (Figura 8b). Jakafi fue el inhibidor más potente en ambos sistemas e inhibió  $\geq 50\%$  de la reactivación a concentraciones encontradas durante el estado estacionario o  $C_{m\acute{a}x}$  *in vivo* (cuadrados sombreados).

La capacidad de Tofacitinib y Jakafi para inhibir la reactivación del HIV-1 latente se evaluó además en macrófagos humanos primarios. Los monocitos humanos primarios se obtuvieron mediante elutriación y se diferenciaron a macrófagos terminalmente diferenciados en presencia de m-CSF durante 5 días. Las células se infectaron subsecuentemente con HIV-1 pseudotipificado con VSV (región de envoltura), lo que permitió una tasa de infección del 100 % de los cultivos. Las células se cultivaron además durante 40 días hasta que los cultivos ya no produjeron HIV-1. En este momento, todos los macrófagos son ahora células infectadas latentemente. 41 días después de la infección, se aplicaron 10 ng/ml de acetato de forbol miristato (PMA) a los macrófagos infectados latentemente durante 24 horas en ausencia del fármaco (control positivo), o en presencia de Jakafi o Tofacitinib 1,0 o 10,0  $\mu\text{M}$ . Después de 24 h, tanto el PMA como los medios que contenían fármacos se eliminaron, y las células se cultivaron en medio solo. Las muestras se tomaron en varios días después de la reactivación y se cuantificó la producción de virus reactivado extracelular mediante el uso de ELISA en p24. Los resultados se informan como por ciento de inhibición de la reactivación de HIV-1 latente versus control sin fármaco. Los resultados se muestran en las Figuras 9a (Tofacitinib) y 9b (Jakafi). Tanto el Tofacitinib como el Jakafi inhiben la reactivación del HIV-1 latente en macrófagos humanos primarios cuando el fármaco se aplica a las células durante la reactivación, pero se elimina después. Tofacitinib inhibe  $\sim 40\%$  de la reactivación mientras que Jakafi inhibe  $\sim 35\%$  de la reactivación dentro de las 72 horas posteriores a la reactivación.

Ejemplo de referencia 26: Tofacitinib y Jakafi inhiben una activación inducida por la citocina pro-HIV (IFN- $\alpha$ ) de la vía JAK-STAT (no de acuerdo con la invención reivindicada).

Tofacitinib y Jakafi inhiben una activación inducida por la citocina pro-HIV (IFN- $\alpha$ ) de la vía JAK-STAT. Jakafi y Tofacitinib inhiben la fosforilación de STAT1, 3 y 5 inducida por IFN- $\alpha$  en linfocitos T CD4+ primarios a concentraciones submicromolares (A, B, C).

Ejemplo de referencia 27: Tofacitinib y Jakafi inhiben una activación inducida por la citocina pro-HIV (IFN- $\alpha$ ) de la vía JAK-STAT (no de acuerdo con la invención reivindicada).

La capacidad de Tofacitinib y Jakafi para inhibir una activación inducida por la citocina pro-HIV (IFN- $\alpha$ ) de la vía JAK-STAT se evaluó mediante el uso de las técnicas descritas anteriormente. Jakafi y Tofacitinib inhiben la fosforilación de STAT1, 3 y 5 inducida por IFN- $\alpha$  en linfocitos T CD4+ primarios a concentraciones submicromolares, como se muestra más abajo en la Tabla 10. Ambos fármacos también inhiben pSTAT1, 3 y 5 con similar  $EC_{50/90}$  en linfocitos T CD8 y monocitos CD14 (datos no mostrados).

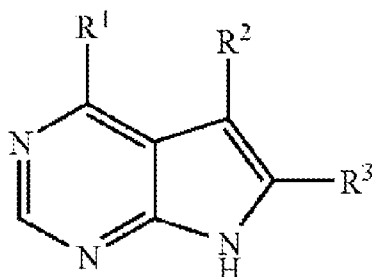
Tabla 10

Fármaco	$EC_{50/90}$ pSTAT1 ( $\mu\text{M}$ )	$EC_{50/90}$ pSTAT3 ( $\mu\text{M}$ )	$EC_{50/90}$ pSTAT5 ( $\mu\text{M}$ )
(Tofacitinib/Xalij enz)	< 0,01/0,01	0,02/0,9	< 0,01/0,01
(Jakafi)	<0,01/< 0,01	< 0,01/0,01	< 0,01/< 0,01

Si bien la descripción anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se debe entender que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

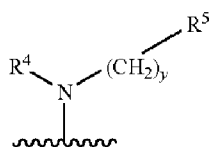
REIVINDICACIONES

1. Una cantidad antiviral eficaz de un compuesto para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad viral, en donde la enfermedad viral es causada por un Coronaviridae, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula A:



Fórmula A

en donde:  
o la sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  
R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula

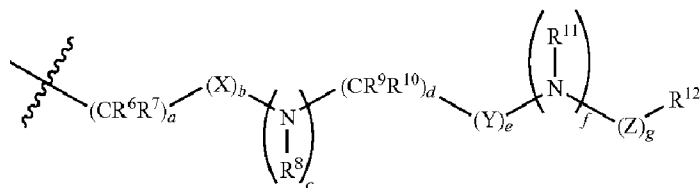


en donde y es 0, 1 o 2;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) en donde los grupos alquilo, alqueno y alquino se sustituyen opcionalmente por deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, nitro, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

R<sup>4</sup> es cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) en donde el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) en donde los grupos heterocicloalquilo deben ser sustituidos por uno a cinco carboxi, ciano, amino, deuterio, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en donde m es 0, 1 o 2 y R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o un grupo de la fórmula



en donde a es 0, 1, 2, 3 o 4;

b, c, e, f y g son cada uno independientemente 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

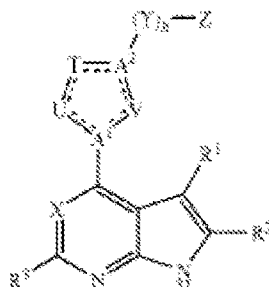
X es S(O)<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2; oxígeno, carbonilo o --C(=N-ciano)-;

Y es S(O)<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2; o carbonilo; y

Z es carbonilo, C(O)O-, C(O)NR- o S(O)<sub>n</sub> en donde n es 0, 1 o 2;  
 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido opcionalmente por deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>12</sup> es carboxi, ciano, amino, oxo, deuterio, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoacil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-O-, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>N-CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>C(O)NH, R<sup>15</sup>OC(O)NH, R<sup>15</sup>NHC(O)NH, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>, R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>NS(O)<sub>m</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>N, R<sup>15</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>16</sup>Nalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en donde m es 0, 1 o 2 y R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, amino, halo, hidroxilo, nitro, carboxi, alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) en donde los grupos alquilo, alcoxi o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente por uno a tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, carboxi, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, arilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltiol(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariltio(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-, heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) o arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) en donde los grupos heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo se sustituyen opcionalmente por uno a tres halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), benciloxicarbonil alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxycarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxi, carboxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, ciano, heterocicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), amino-CO-NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-, arilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-NH-, heteroarilamino(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO-NH-, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilamino(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilsulfonilamino(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>) o heterocicloalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>).

o el compuesto es un compuesto de Fórmula B:



Fórmula B

que incluyen formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de C y N;  
 T, U y V se seleccionan independientemente de O, S, N, CR<sup>5</sup>, y NR<sup>6</sup>;  
 en donde el anillo de 5 miembros formado por A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T y V es aromático;  
 X es N o CR<sup>4</sup>;

Y es alquilenilo C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(cicloalquilenilo C<sub>3-10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(arileno)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(heterocicloalquilenilo C<sub>1-10</sub>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(heteroarileno)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>OC(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>OC(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>NRC(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>d</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, o (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, en donde dicho alquilenilo C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, cicloalquilenilo, arileno, heterocicloalquilenilo o heteroarileno, se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>;

Z es H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, =C-R<sup>i</sup>, =N-R<sup>i</sup>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde dicho alquilenilo C<sub>1-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, N<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; en donde cuando Z es H, n es 1;

o la porción -(Y)<sub>n</sub>-Z se toma junto con i) A<sup>2</sup> al que se une la porción, ii) R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> de cualquiera de T o V, y iii) el átomo C o N al que el R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> de cualquiera de T o V se une para formar un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros fusionado al anillo de 5 miembros formado por A<sup>1</sup> A<sup>2</sup>, U, T y V, en donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -(W)<sub>m</sub>-Q;

W es alquilenilo C<sub>1-8</sub>, alquenileno C<sub>2-8</sub>, alquinileno C<sub>2-8</sub>, O, S, C(O), C(O)NR<sup>c</sup>, C(O)O, OC(O), OC(O)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>d</sup>, S(O), S(O)NR<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>;

Q es H, halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

Cy<sup>1</sup> y Cy<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno sustituido opcionalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R<sup>8</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo;

o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de H y -E<sup>1</sup>-E<sup>2</sup>-E<sup>3</sup>-E<sup>4</sup>;

D<sup>1</sup> y E<sup>1</sup> están ausentes independientemente o se seleccionan independientemente de alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalquilenilo, heteroarileno y heterocicloalquilenilo, en donde cada uno de los alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalquilenilo, heteroarileno y heterocicloalquilenilo se sustituyen opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>;

D<sup>2</sup> y E<sup>2</sup> están ausentes independientemente o se seleccionan independientemente de alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-O-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-S-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>c</sup>-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-CO-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-COO-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-CONR<sup>c</sup>-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-SO-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-SO<sub>2</sub>-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-SONR<sup>c</sup>-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, y (alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>r</sub>-NR<sup>c</sup>CONR<sup>l</sup>-(alquilenilo C<sub>1-6</sub>)<sub>s</sub>, en donde cada uno de los alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, y alquinileno C<sub>2-6</sub>, se sustituye opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>;

D<sup>3</sup> y E<sup>3</sup> están ausentes independientemente o se seleccionan independientemente de alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalquilenilo, heteroarileno y heterocicloalquilenilo, en donde cada uno de los alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, arileno, cicloalquilenilo, heteroarileno y heterocicloalquilenilo se sustituyen opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> y dialquilamino C<sub>2-8</sub>;

E<sup>4</sup> y E<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en donde dicho alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, o alquinilo C<sub>2-8</sub>, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halosulfanilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(alquilo C<sub>1-6</sub>))R<sup>b</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup> es H, Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub> se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>b</sup> es H, Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub> se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>a</sup> y R<sup>a'</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>b</sup> y R<sup>b'</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente de H, Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, o alquinilo C<sub>2-6</sub>, se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y halosulfanilo;

o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy<sup>1</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-Cy<sup>1</sup>, OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y halosulfanilo;

R<sup>ci</sup> y R<sup>cd</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

o R<sup>ci</sup> y R<sup>cd</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>ci</sup> y R<sup>cd</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

o R<sup>ci</sup> y R<sup>cd</sup> junto con el átomo de N al que se unen forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R<sup>i</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>i</sup> es H, CN o NO<sub>2</sub>;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

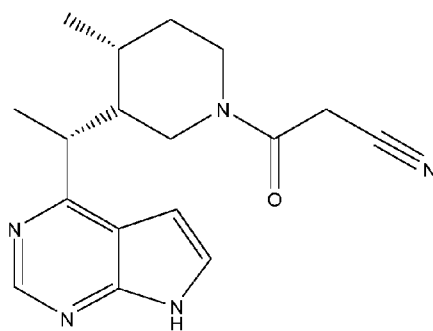
p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

r es 0 o 1; y

s es 0 o 1.

2. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula A es

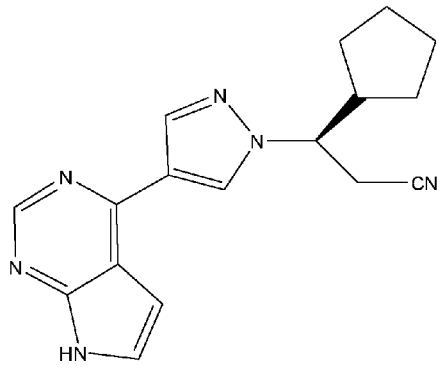


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula B es

5

10



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20

25

30

35

40

45





50

55

60

65

Potencia y toxicidad de Tofacitinib o Jakafi versus los controles, AZT y 3TC, aprobados por la FDA

Código del inhibidor	EC <sub>50</sub> en MO activados agudamente (µM)	EC <sub>50</sub> en MO infectados crónicamente (µM)	EC <sub>50</sub> en células PEM (µM)	IC <sub>50</sub> en células PEM (µM)	IC <sub>50</sub> en MO (µM)	IC <sub>50</sub> en células CEM (µM)	IC <sub>50</sub> en células Vero (µM)
AZT (Control) 	0,4±0,04	No determinado	0,006±0,005	>100	No determinado	14,3	56,9
3TC (Control) 	0,8±0,3	No determinado	0,05±0,01	41,9	No determinado	21,7	No determinado
Tofacitinib 	0,2±0,08	En curso	0,08±0,06	1,9±0,8	>100	>100	>100
Jakafi 	0,3±0,1	En curso	0,02±0,05	2,1±1,1	20,8	11,8±9,8	29,3±6,8

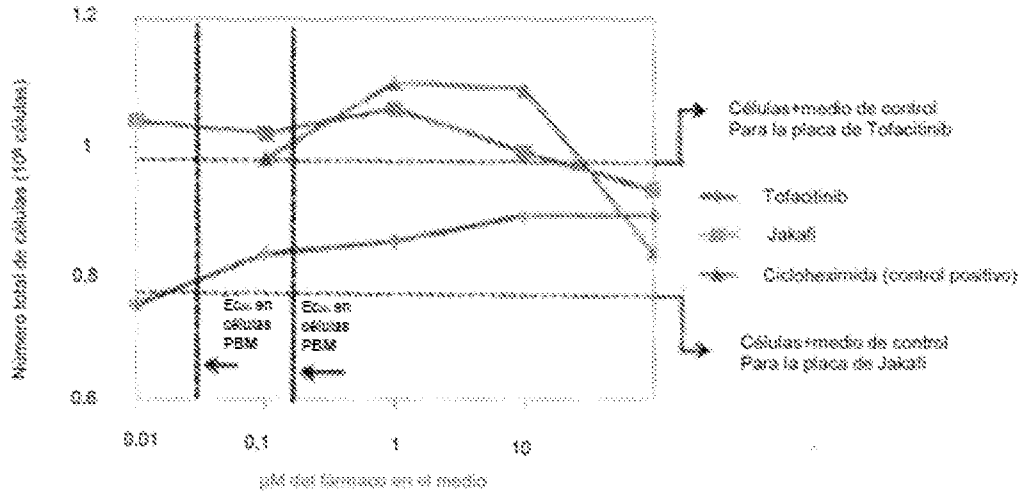
CONFIDENCIAL

Figura 1

### Enfocado en Tofacitinib y Jakafi:

Tofacitinib y Jakafi no afectan la proliferación de células totales en concentraciones antivirales

Número de células totales para células PBM incubadas durante 5 días con varias concentraciones de Tofacitinib o Jakafi



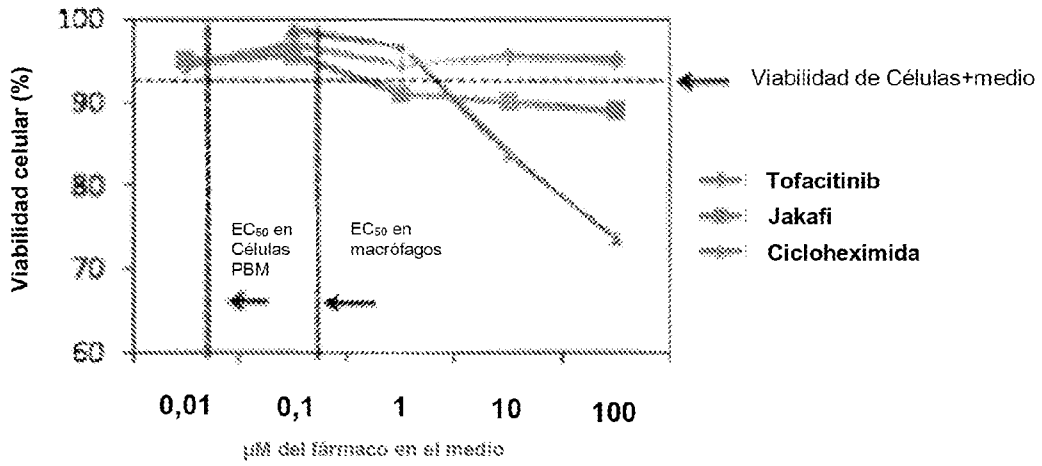
Viabilidad celular y número de células que se obtuvieron con el contador ViaCell (azul de tripán)

**Figura 2**

Enfocado en Tofacitinib y Jakafi:

Tofacitinib y Jakafi no afectan la viabilidad de células PBM en concentraciones superiores a la EC<sub>50</sub>

Viabilidad para células PBM activadas incubadas durante 5 días con varias concentraciones de Tofacitinib o Jakafi



Viabilidad celular y número de células que se obtuvieron con el contador ViaCell (azúl de tripán)

Figura 3

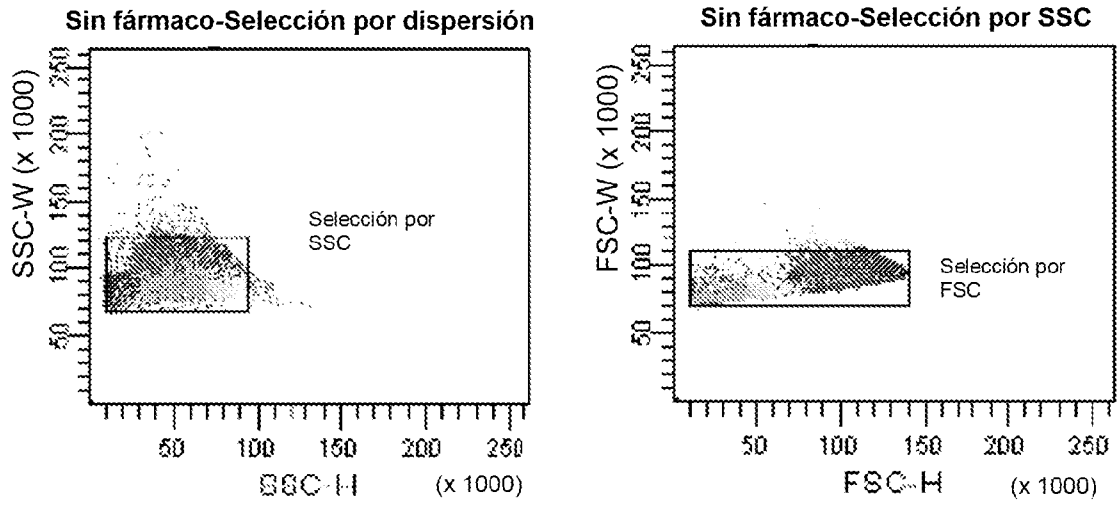


Figura 4A

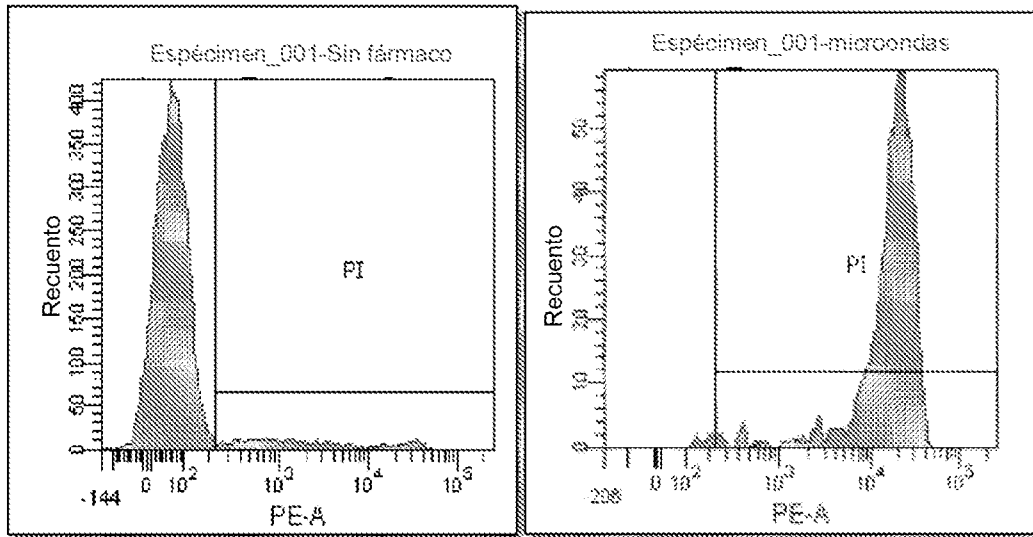


Figura 4b

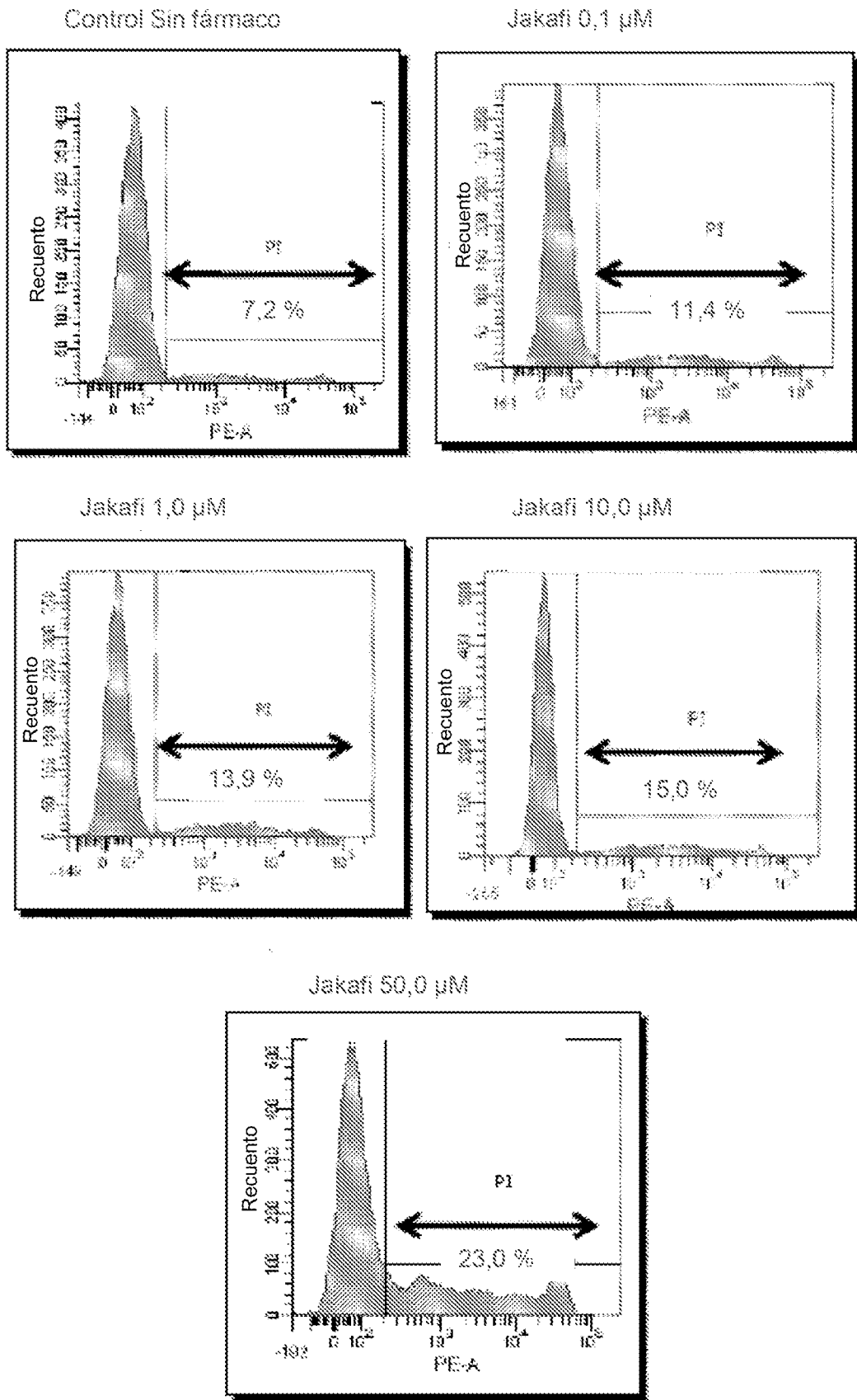
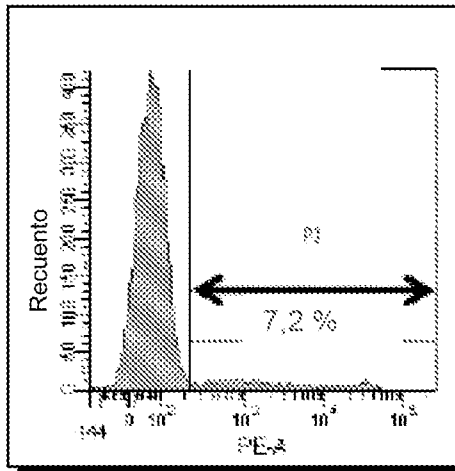
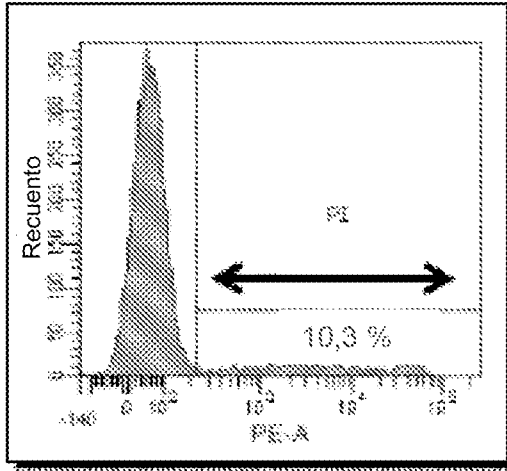


Figura 4c

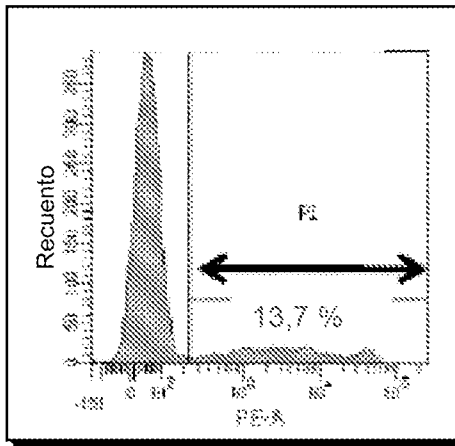
Control Sin fármaco



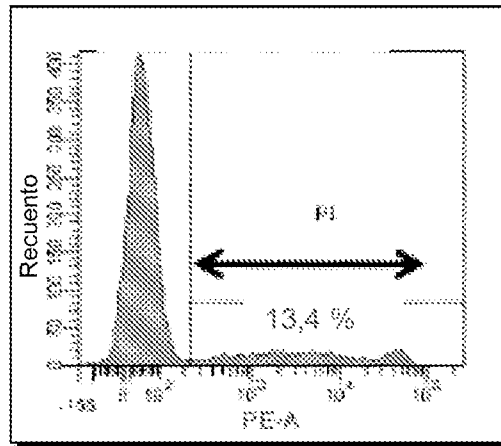
Tofacitinib 0,1  $\mu$ M



Tofacitinib 1,0  $\mu$ M



Tofacitinib 10,0  $\mu$ M



Tofacitinib 50,0  $\mu$ M

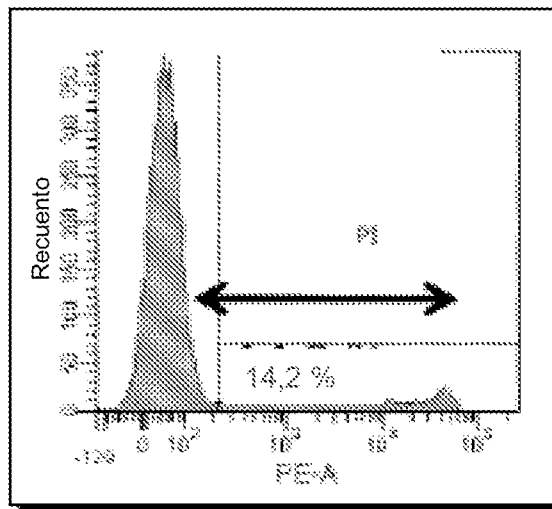
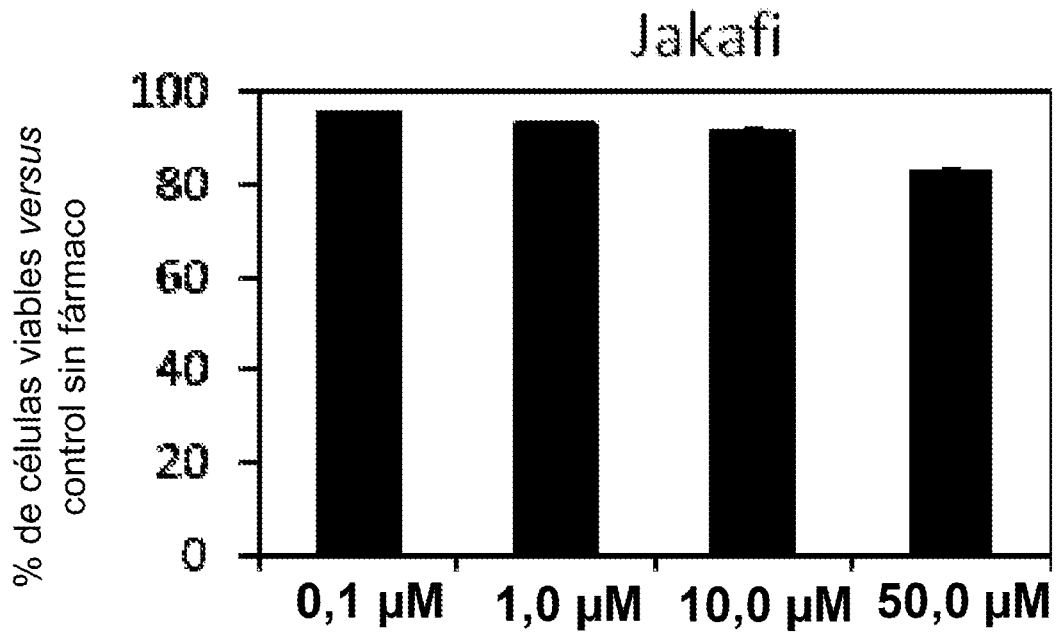
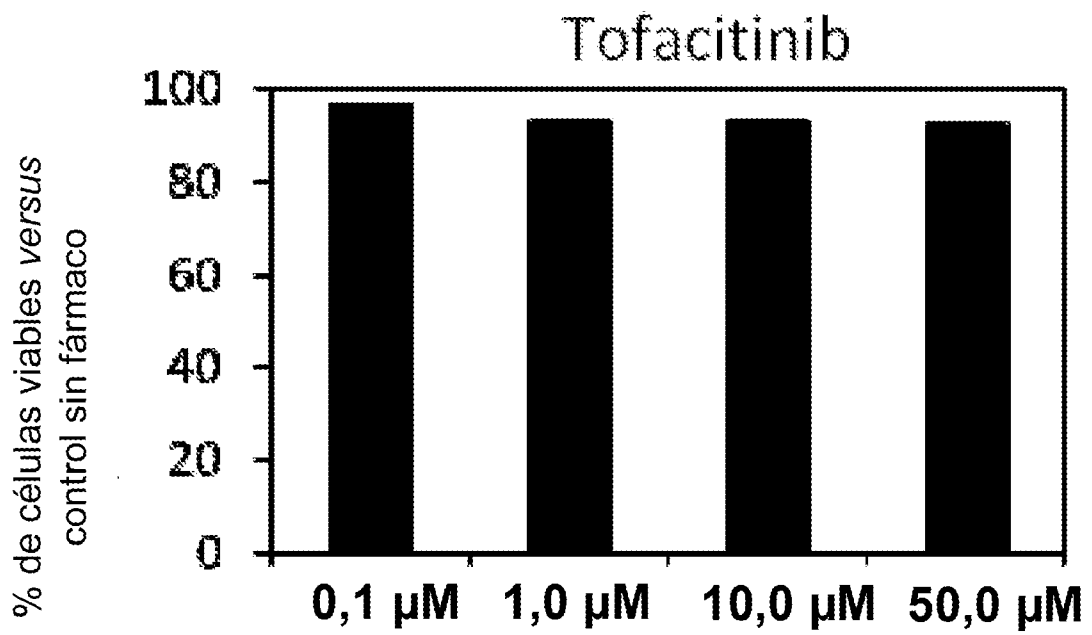


Figura 4d



**Figura 4e**



**Figura 4f**

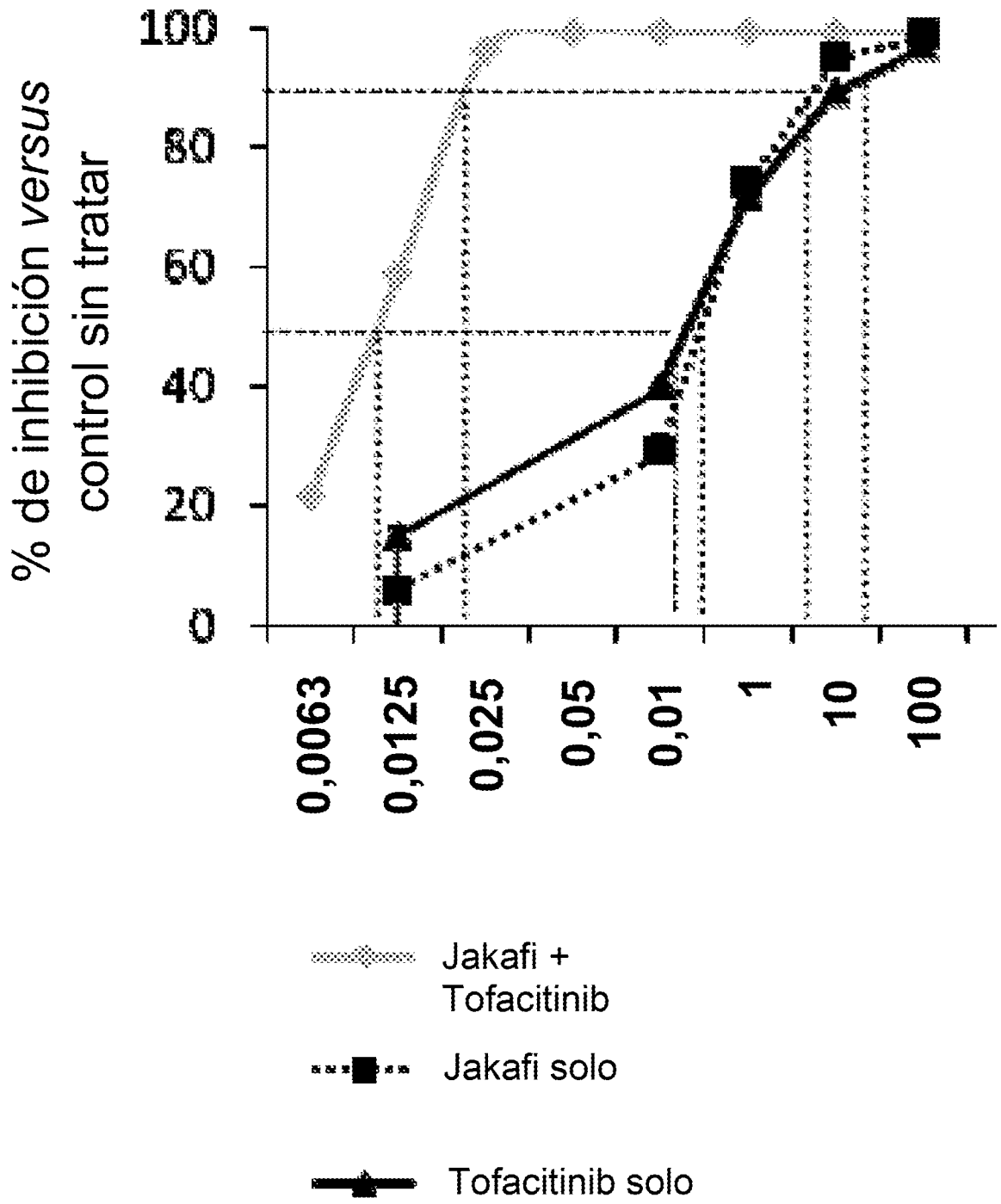


Figura 5a

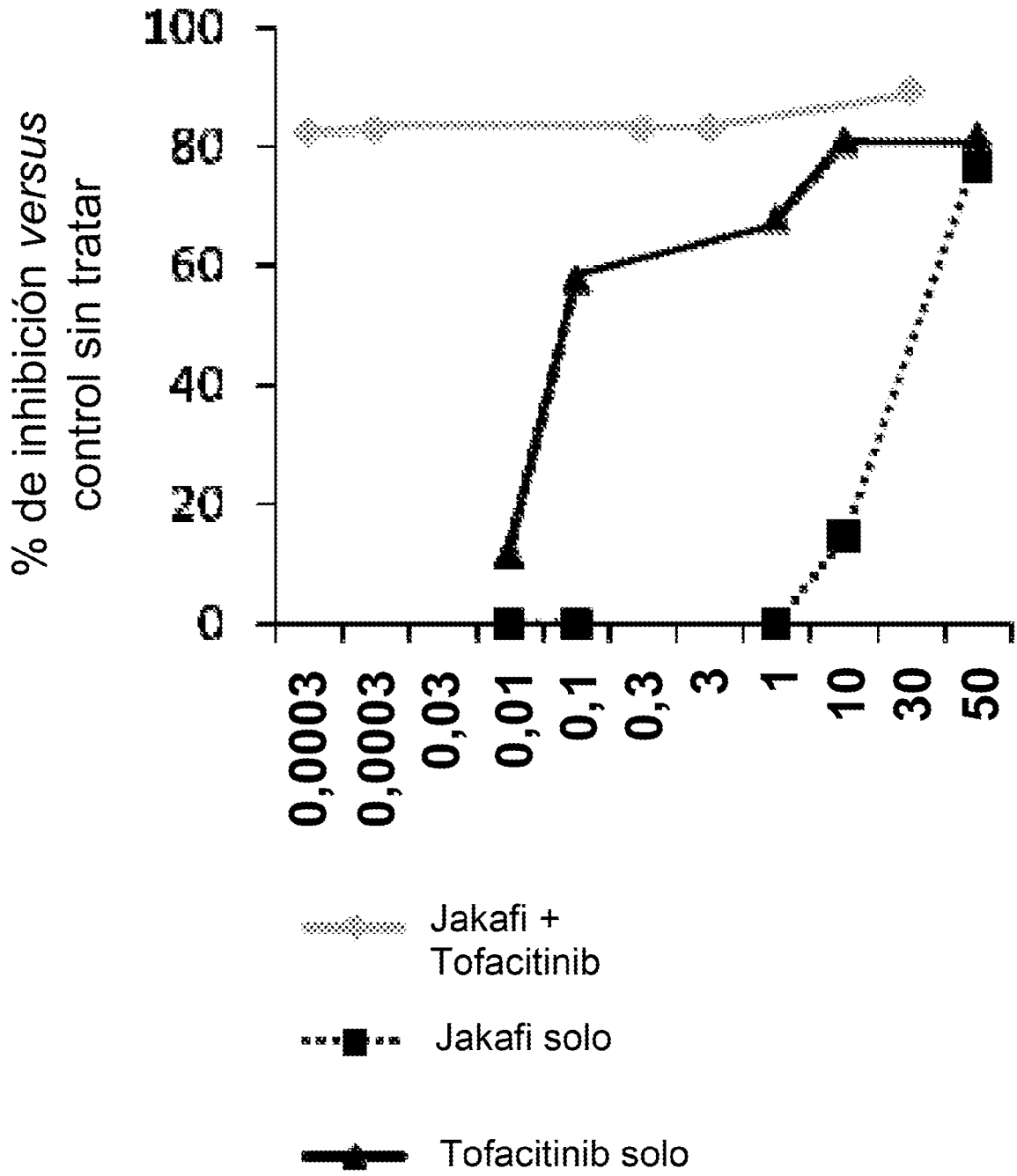
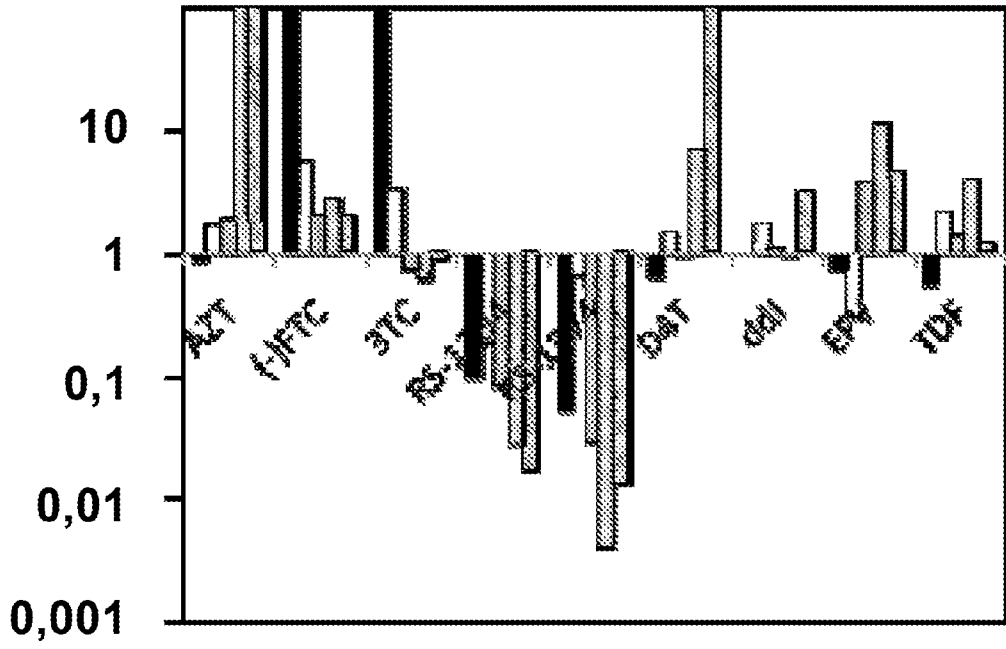


Figura 5b

Aumento en veces de la EC<sub>50</sub>  
versus el control de tipo silvestre



- M184V
- K65R
- ▨ L74V
- ▩ A62V/V75I/F77L
- ▤ /F116Y/Q151M
- ▧ 4xAZT  
(D67N/K70R/  
T215Y/K219Q)

Figura 6a

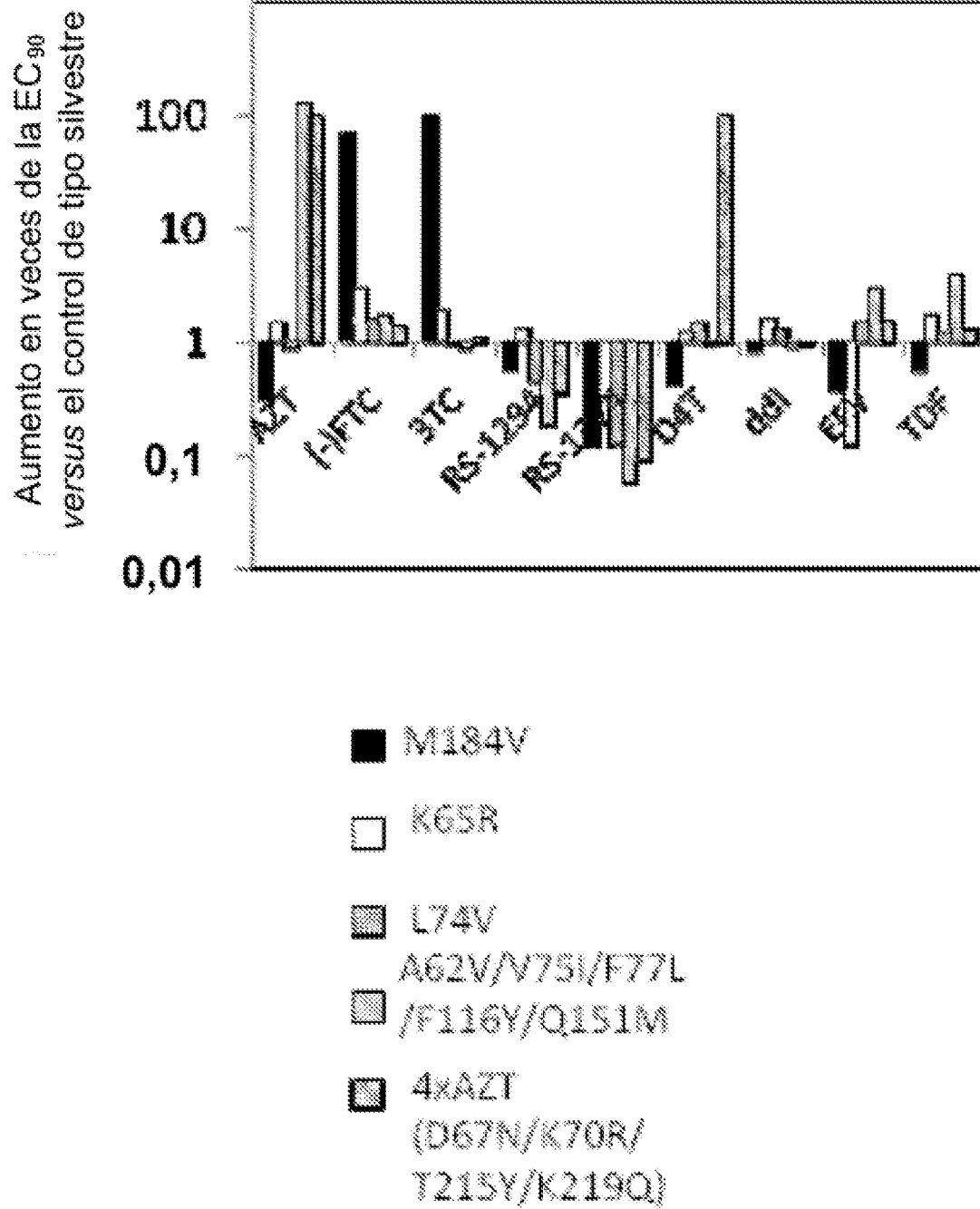


Figura 6b

Linfocitos estimulados con PHA

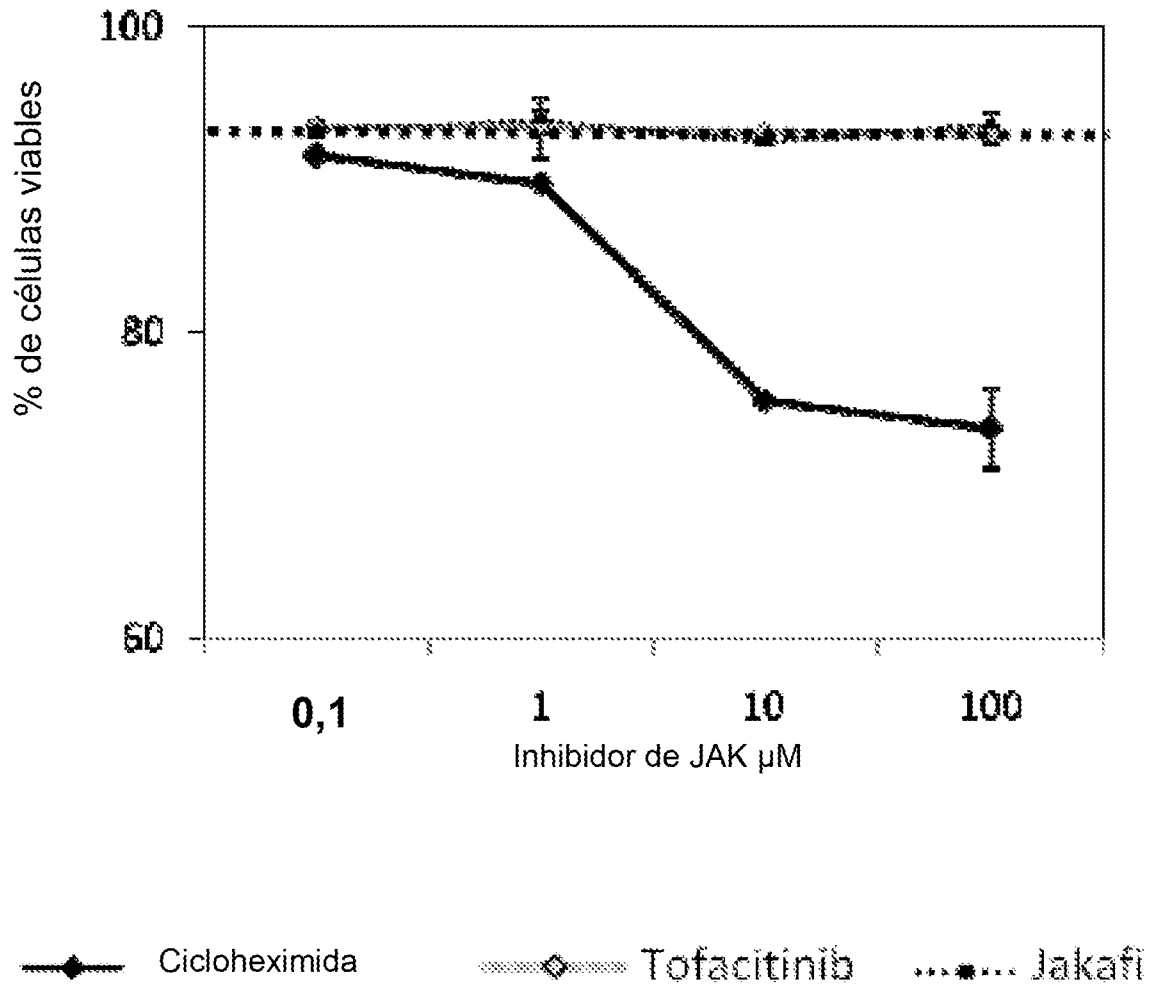


Figura 7a

Linfocitos estimulados con PHA+IL-2

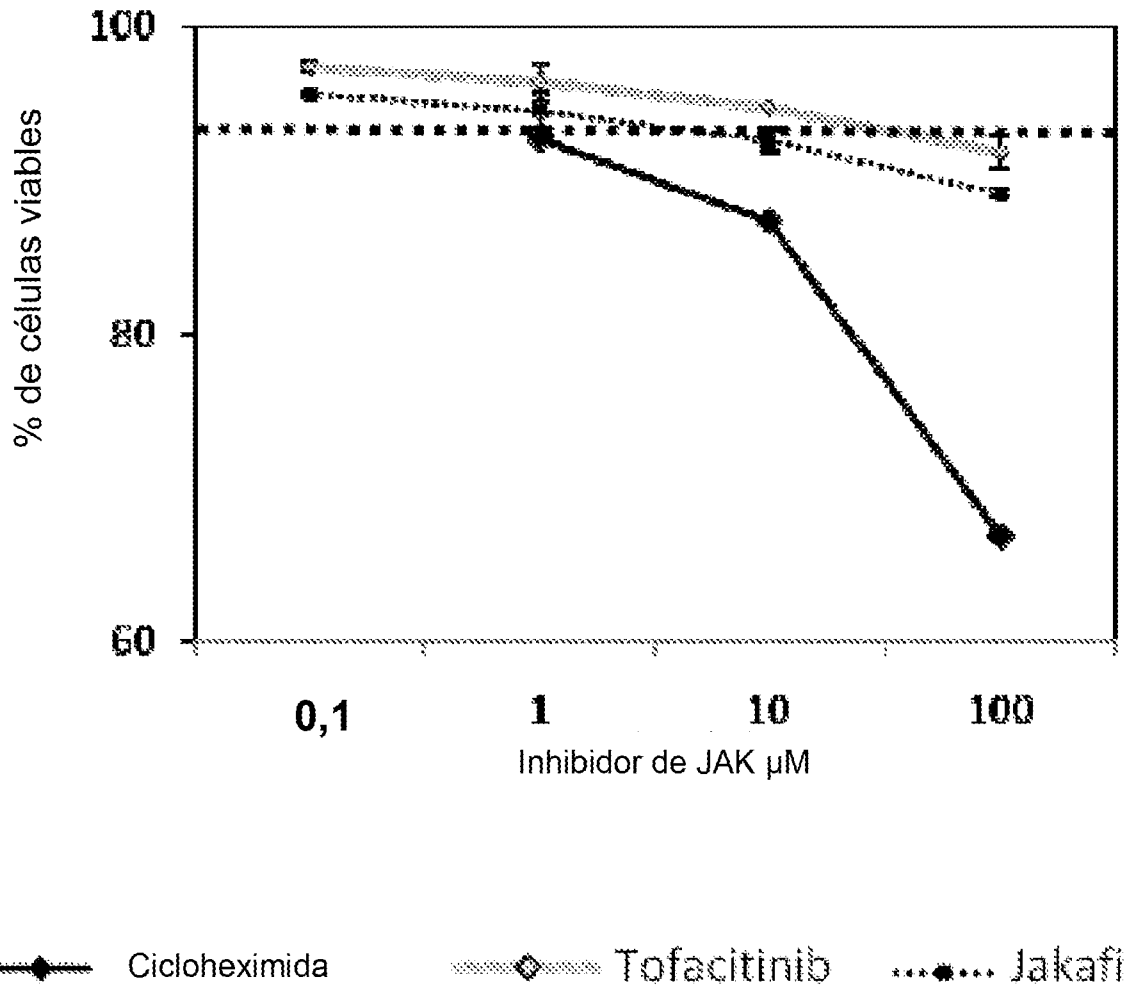


Figura 7b

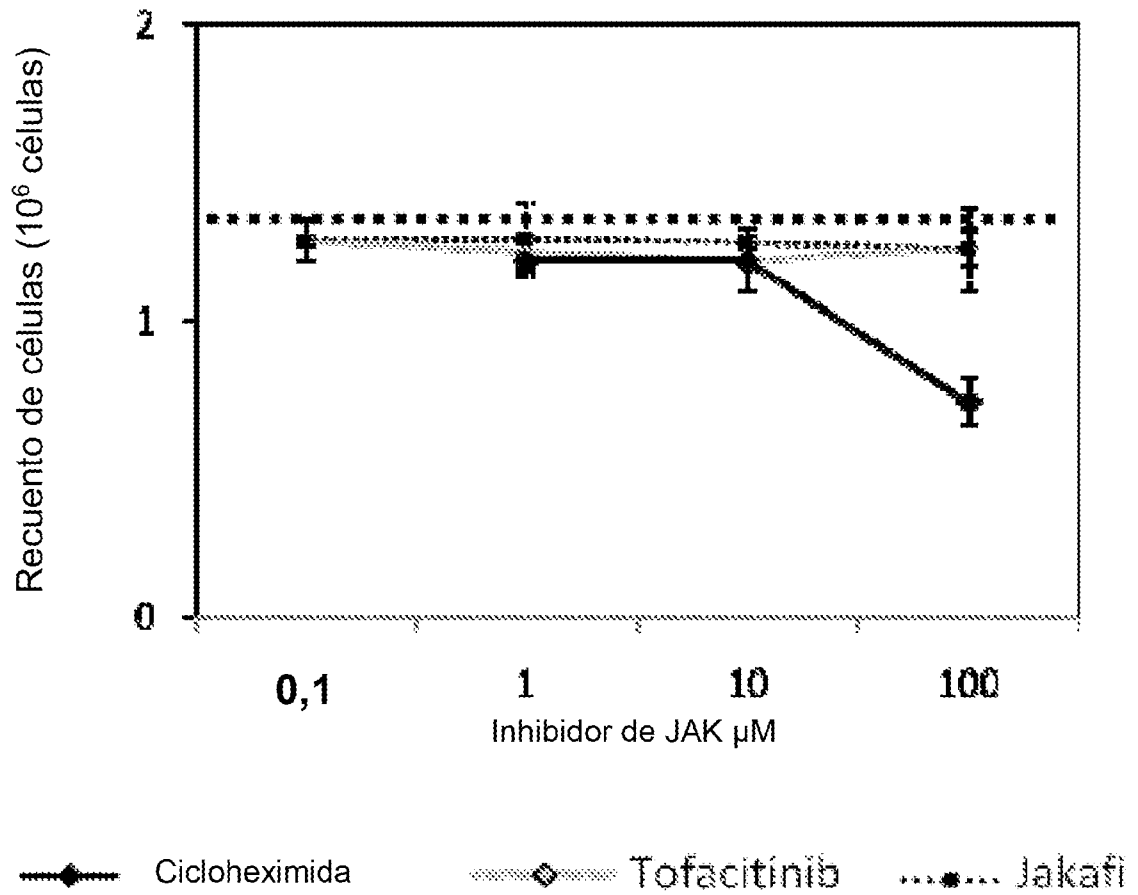


Figura 7c

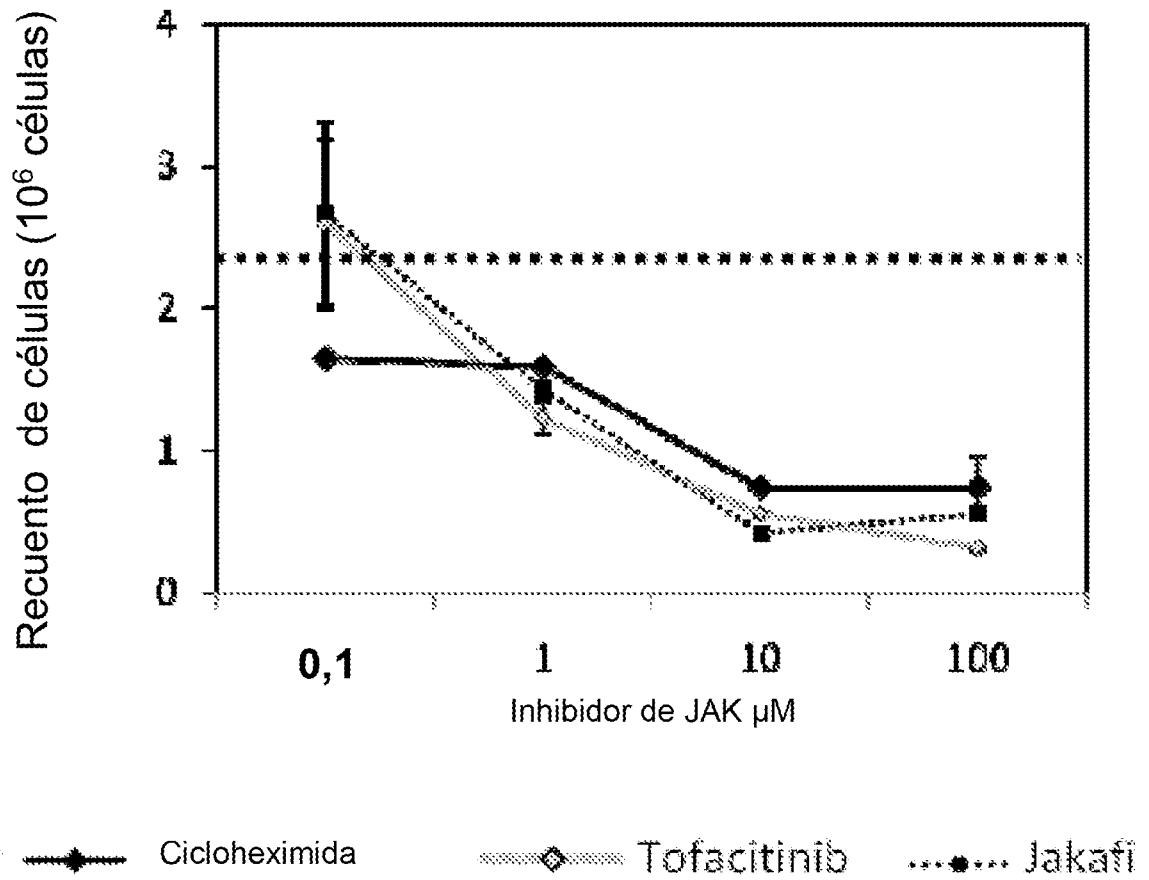


Figura 7d

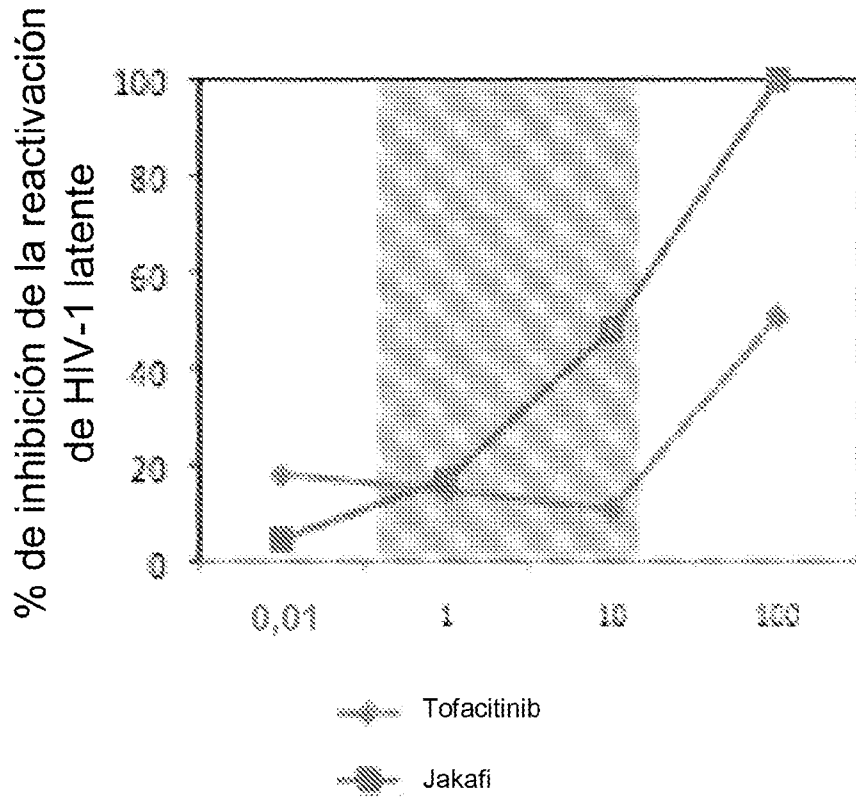


Figura 8a

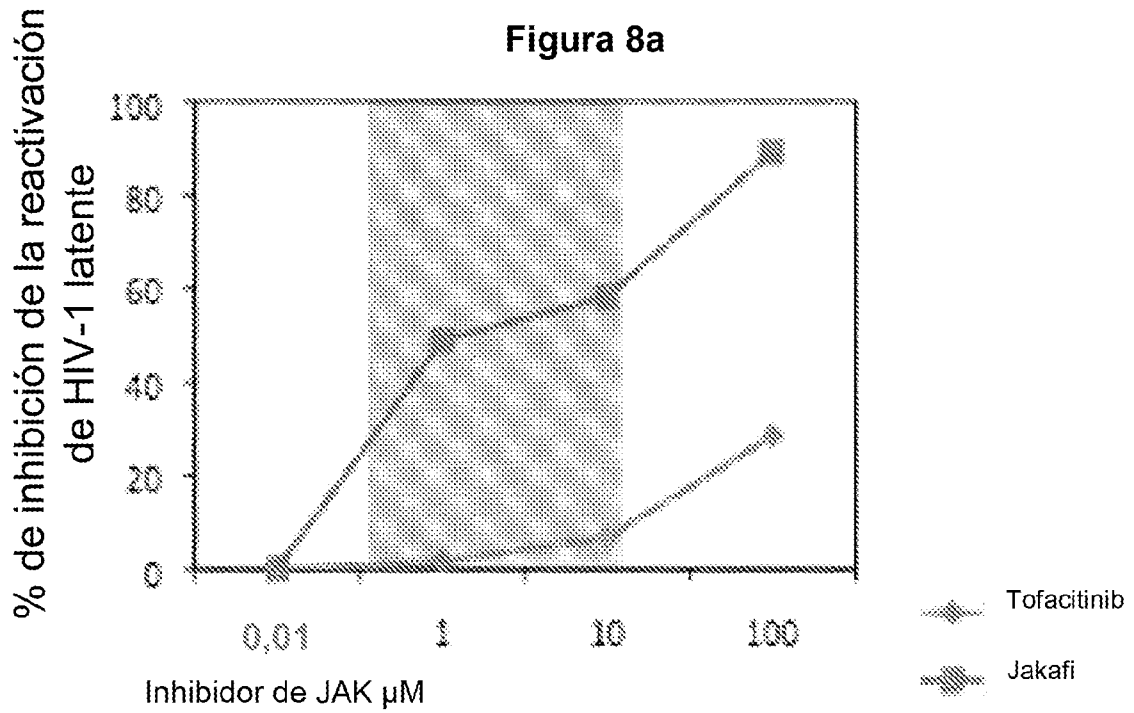


Figura 8b

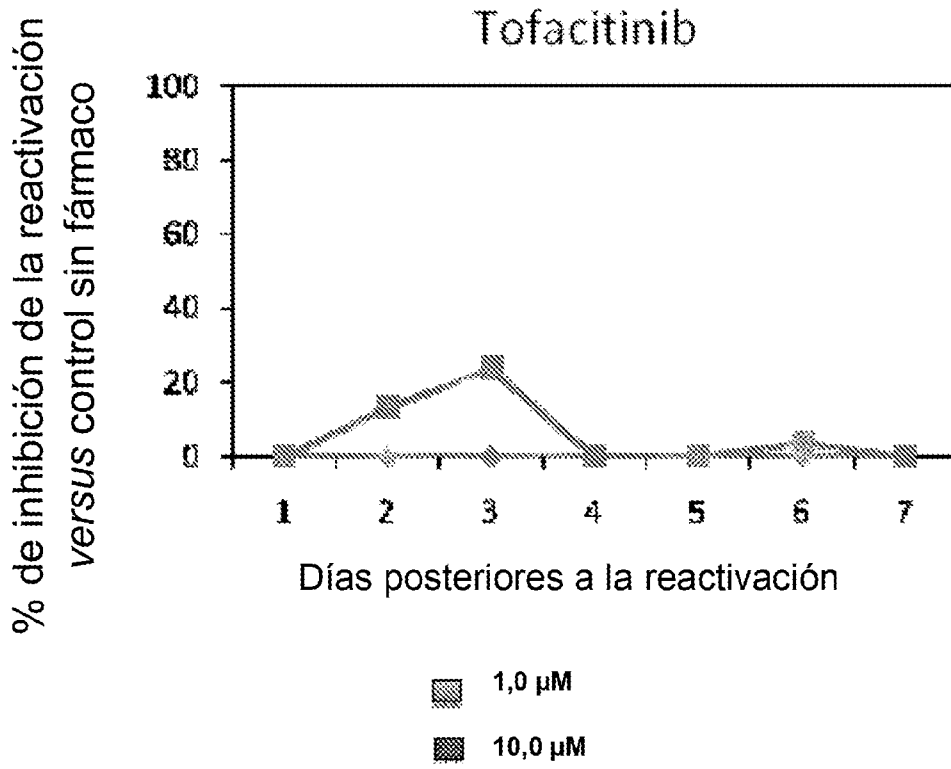


Figura 9a

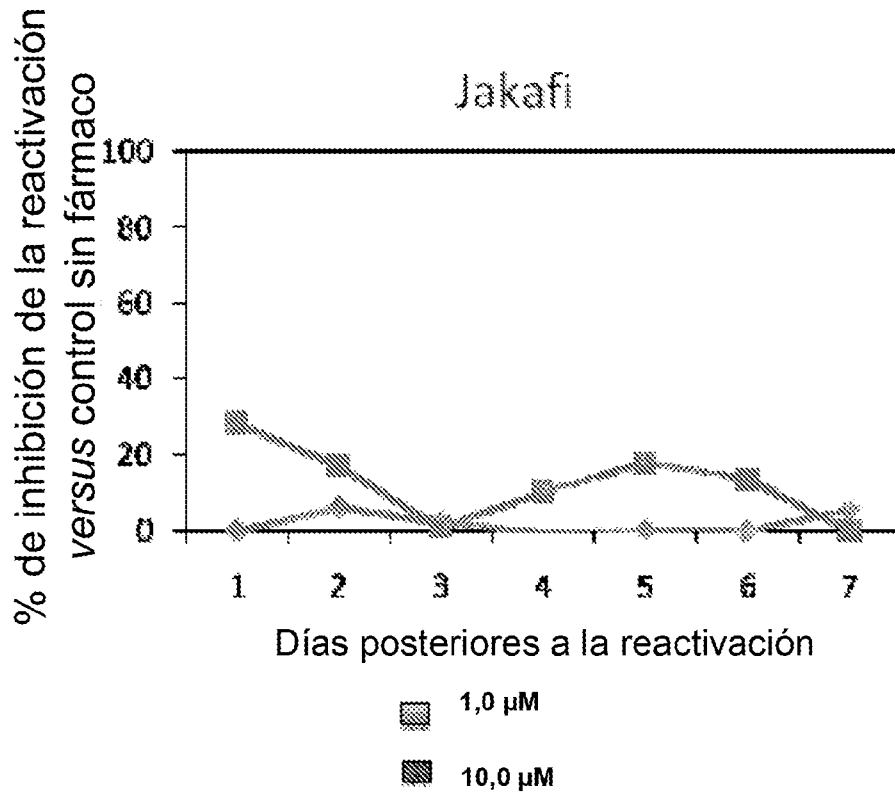
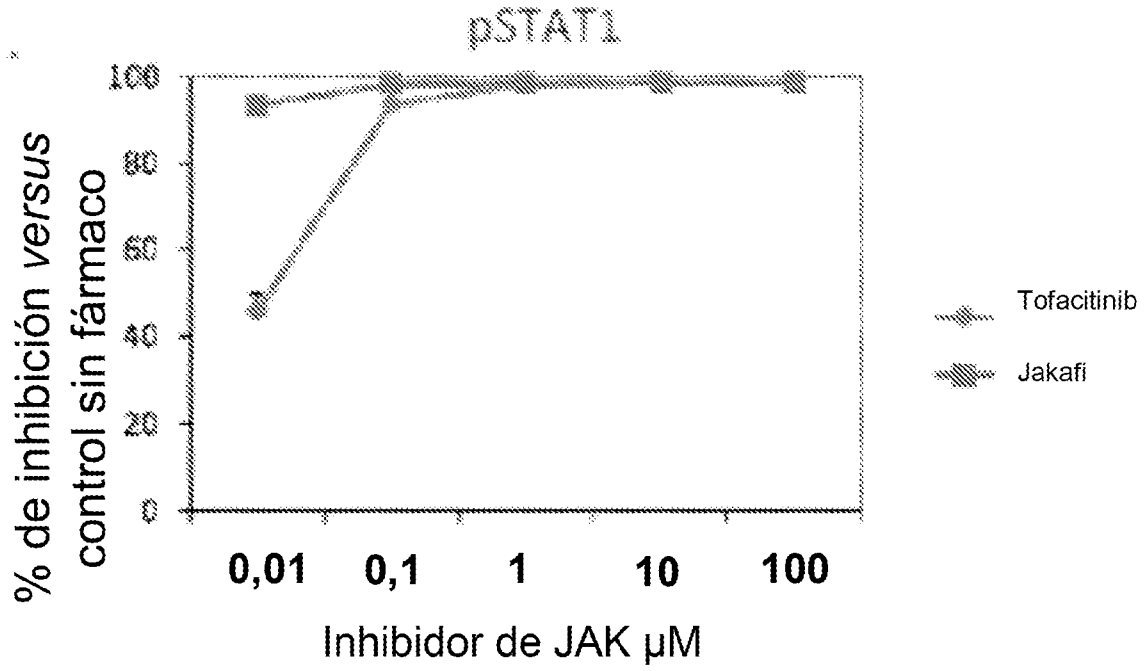
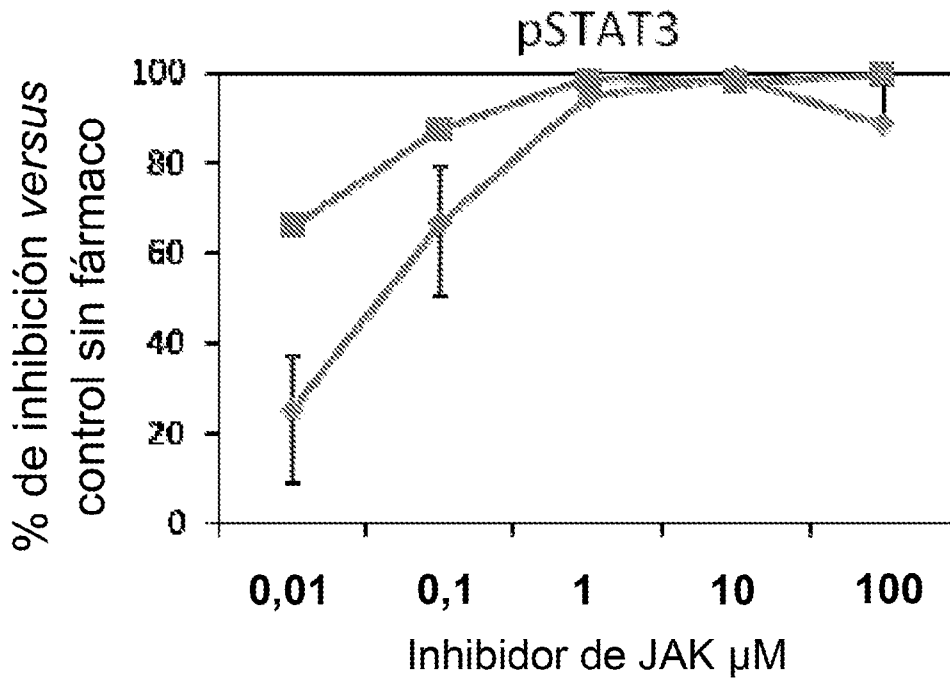


Figura 9b



**Figura 10a**



**Figura 10b**

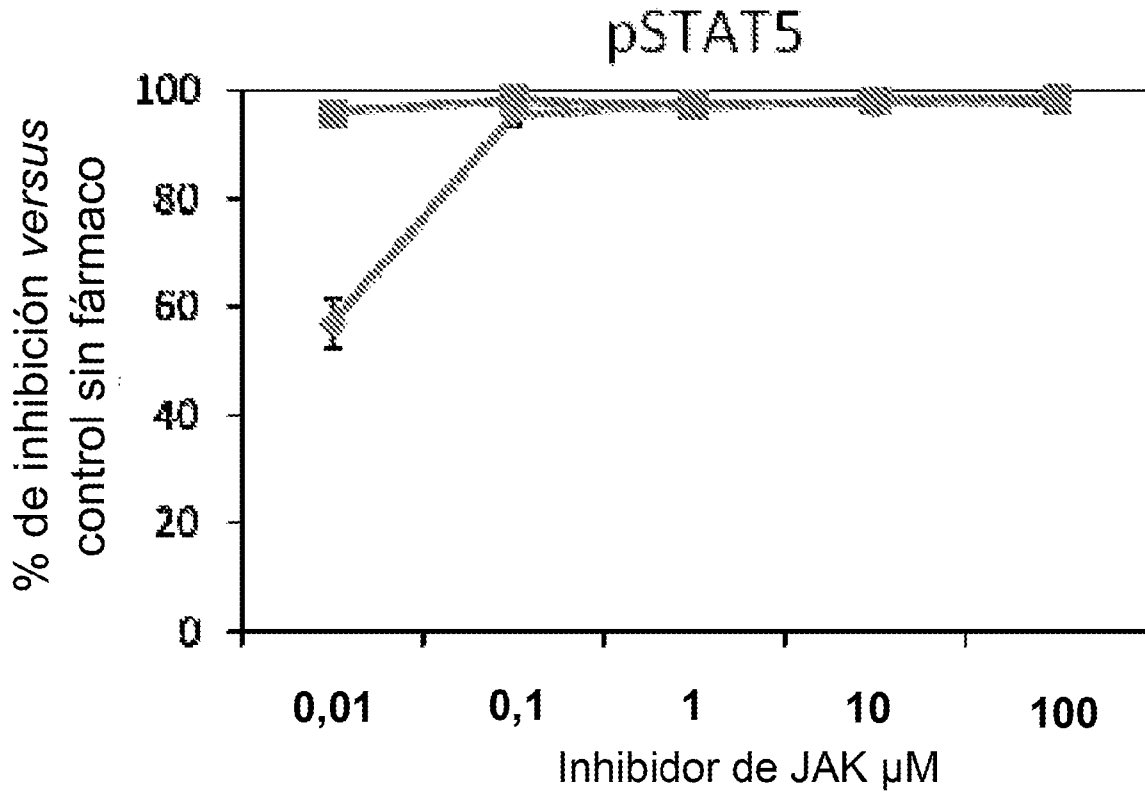


Figura 10c